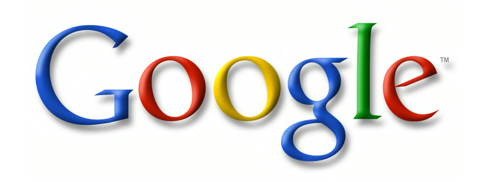


ARCHIVES

DE

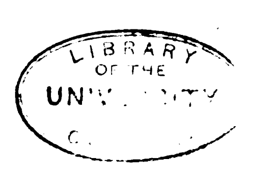
PHARMACODYNAMIE

PUBLIÉES PAR

S. ARLOING, Lyon. — E. GLEY, Paris. — F. HENRIJEAN, Liège.
J. F. HEYMANS, Gand. — P. C. PLUGGE, Groningue.
G. POUCHET, Paris.
J. L. PREVOST, Genève. — B. J. STOKVIS, Amsterdam.

VOLUME III

avec 15 figures intercalées dans le texte et 4 planches

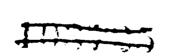


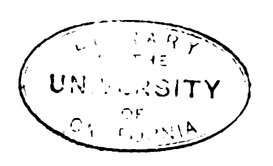
GAND
H. ENGELCKE, ÉDITEUR,
20, RUE DES FOULONS.

PARIS
O. DOIN, LIBRAIRE,
8, PLACE DE L'ODÉON

1897.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME III.





LA CORONILLINE

(principe actif du genre Coronilla) au point de vue chimique, physiologique et thérapeutique

PAR

MM. SCHLAGDENHAUFFEN & REEB.

INTRODUCTION

Le journal de chimie médicale de 1830 attribue à Chevalier et Lassaigne les premiers travaux sur les coronilles au point de vue chimique. Dix années après, Peschier et Jacquemin, pharmaciens à Arles, extraient des sommités de Coronilla varia un *principe amer*, désigné par eux sous le nom de *cytisine*, pour rappeler un composé analogue, identique peut-être à celui fourni par le Cytise des Alpes.

En cherchant à se rendre compte du mode opératoire employé pour isoler cette substance, de sa nature, de ses propriétés chimiques et physiques, on est tout étonné de ne trouver aucune indication bibliographique à cet égard. L'étude des auteurs ci-dessus ne doit donc être considérée que comme une ébauche, insuffisante même pour servir de guide à ceux qui voudraient l'entreprendre d'une manière plus complète.

Nous savons d'un autre côté que Pline (1) et Dioscorides (2) connaissaient les vertus médicales des coronilles. Le Botanicon monspeliense de Magnol (3) nous apprend que Coronilla emerus avait sa place marquée

(1) Plinius, XXII, 39, XXVII, 121.

(2) Dioscorides, L, IV. Trad., 1610

(3) Dechambre, dict. des sc. méd.

en thérapeutique. Dans le journal de botanique appliquée (1813, p. 140), DESVAUX rapporte deux cas d'intoxication dus à l'ingestion de graines ou de feuilles de C. varia employées inconsciemment au lieu et place de ményanthe, comme fébrifuge. Le Dr LEJEUNE, un peu plus tard, fait les premières expériences physiologiques pour apprécier le bienfondé d'assertions contradictoires, relatives à la nocivité de ces plantes, mais sans aboutir à des résultats concluants.

On voit donc qu'au point de vue physiologique, comme aussi au point de vue chimique, l'étude des coronilles était entièrement à faire. Nous avons cherché dans une certaine mesure à combler cette lacune.

Notre travail se divise ainsi naturellement en deux parties : l'une chimique, l'autre physiologique, auxquelles fait suite une troisième, qui comprend les applications thérapeutiques, instituées à la suite de nos expériences physiologiques.

PREMIÈRE PARTIE.

Étude chimique.

L'amertume excessive des graines de la coronille bigarrée, de même que celle de *C. scorpoïdes*, *C. glauca*, *C. montana*, *vaginalis*, *pentaphylla* et la saveur presque insignifiante des feuilles, tiges et racines de ces mêmes espèces, nous a servi de point de départ pour la division de notre sujet qui se trouve ainsi partagé en trois chapitres dont le premier est consacré à l'analyse immédiate de la graine mondée et le second à celle des feuilles. Le troisième, enfin, comprend l'étude de la tige et de la racine.

Nos premières expériences ayant été entreprises avec le *C. scorpioïdes*, ce sont elles que nous décrirons en premier lieu, puis nous parlerons du *C. varia*, *C. emerus* et des autres espèces que nous venons de nommer.

I. Coronilla scorpioïdes.

A. GRAINE MONDÉE.

§ 1. *Traitement à l'éther de pétrole.*

Les graines finement pulvérisées sont traitées dans un appareil à épuisement continu, par de l'éther de pétrole à 60°, à la température du bain-marie. Au bout de 3 heures, l'opération terminée, nous obtenons une liqueur jaune orange qui, après évaporation complète du véhicule, est constituée par une huile grasse dont le poids est de 4,333 0/0.



§ 2. *Traitement à l'alcool.*

La poudre provenant de l'extraction pétroléique est soumise à l'action de l'alcool (à 90°) bouillant, dans le même appareil. Le véhicule qui retombe de l'allonge dans le ballon, devenu incolore, de brun rouge qu'il était au début, indique que l'épuisement est complet. On distille la majeure partie de l'alcool et l'on évapore la solution au bain-marie. Le poids du résidu est de 15,54 o/o. La solution aqueuse de cet extrait est précipitable par un grand nombre de solutions métalliques et présente une amertume très franche associée à une odeur agréable de mélilot.

Injectée sous le dos d'une grenouille, elle agit énergiquement sur les contractions cardiaques et peut, suivant la concentration, arrêter complètement les battements du cœur et provoquer, après coup, une paralysie générale des membres.

Cette dernière expérience nous met donc en présence d'un poison du cœur. Reste à l'isoler, à déterminer sa nature, sa composition et ses propriétés physiques, chimiques et physiologiques. Indépendamment du principe toxique, l'extrait alcoolique renferme encore d'autres produits que nous allons examiner successivement.

N° 1. PRINCIPE ACTIF (CORONILLINE).

A) *Mode de préparation.*

Pour isoler le principe actif nous traitons 50 gr. d'extrait par de l'alcool à 95°, nous laissons le liquide s'éclaircir, nous filtrons et redistillons l'alcool. Le résidu est dissout dans l'eau et agité avec de l'éther. La solution aqueuse filtrée, débarrassée d'éther et ramenée à son poids primitif, est additionnée successivement de sulfate de soude et de sulfate de magnésie. On chauffe légèrement au bain-marie, puis on laisse refroidir; la liqueur s'éclaircit et le glucoside se dépose au fond du vase. On décante la liqueur surnageante et on la traite une seconde fois par les mêmes sels neutres. On obtient un nouveau dépôt poisseux comme dans la première opération; on les réunit et on les dissout dans l'alcool. Après filtration, on ajoute de l'extrait de Saturne qui fait naître un précipité qu'on jette sur filtre. La liqueur qui passe, débarrassée du plomb par l'hydrogène sulfuré, est distillée puis évaporée à siccité. Le résidu est repris par de l'eau; la liqueur filtrée, légèrement trouble, est clarifiée au kaolin, puis on évapore à siccité.

La substance est traitée ensuite successivement par le chloroforme et l'éther bouillants qui lui enlèvent encore quelques impuretés.

Pour épuiser la matière d'une façon complète, nous opérons dans un appareil à déplacement continu. Le chloroforme ainsi que l'éther

dissolvent toujours un peu de principe amer en même temps que des traces de corps gras.

Nous traitons une dernière fois avec de l'acétone rectifiée. Cette opération nous fournit un liquide à peine coloré que nous envisageons comme produit pur.

Appliqué à l'aide d'un pinceau sur des plaques de verre chauffées à l'étuve, le produit, après évaporation, fournit sous une mince épaisseur, une matière absolument transparente, non hygrométrique, facile à détacher à l'aide du scalpel et aisément pulvérisable.

Le produit ainsi préparé et vérifié qui constitue le principe actif de l'extrait, se présente sous forme d'une poudre jaunâtre analogue à la digitaline, dite allemande; il appartient, comme nous allons le voir, à la classe des glucosides. Nous proposons de lui donner le nom de *Coronilline*.

B) *Propriétés physiques et chimiques.*

La coronilline se présente sous la forme d'une poudre jaune pâle, ambrée, d'une amertume très prononcée.

Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone et l'alcool amylique; très peu soluble dans le chloroforme et l'éther.

L'alcool amylique enlève la coronilline à sa solution aqueuse.

Chauffée dans un tube, la coronilline se boursouffle sans fondre et se charbonne peu à peu en dégageant des vapeurs acides. Chauffée en présence de potasse ou de chaux caustique, elle se charbonne également en donnant des produits gazeux inflammables.

La composition répond à la formule $C^7 H^{12} O^5$.

Elle a été établie d'après les données suivantes :

Mat. empl.	=	0gr,200	d'où	C %	=	46gr,907
H^2O	=	0gr,130		H %	=	7gr,222
CO^2	=	0gr,344		O %	=	45gr,871
						100gr,000

La solution aqueuse de coronilline, chauffée avec de l'acide chlorhydrique dilué, se trouble et fournit un composé résineux qui se maintient d'abord longtemps à la surface du liquide, mais finit néanmoins par se déposer. Le liquide en même temps se charge de glucose, ainsi qu'on peut s'en assurer au moyen de la liqueur de BARESWILL. Cette réaction indique nettement la fonction glucosidique de ce nouveau corps. La coronilline se comporte donc à la façon d'un glucoside et son dédoublement s'explique par la réaction suivante :

$$2(C^7H^{12}O^5) + 3H^2O = C^8H^{18}O^7 + C^6H^{12}O^6$$

L'acide sulfurique concentré colore la coronilline en mordoré. Avec 3 volumes d'acide sulfurique concentré et 2 volumes d'eau, additionnée d'une goutte de chlorure ferrique, on obtient une teinte violette qui passe au vert au bout d'une demi-heure.

Un mélange d'acide azotique et de sel de cuisine fait apparaître une teinte mordorée, puis rouge brun et rouge cerise.

L'acide chlorhydrique additionné de chlorure ferrique produit également une teinte rouge vif.

C'est à l'aide de ces caractères que nous avons pu constater la présence du glucoside dans les organes d'animaux empoisonnés soit par des graines, soit par l'extrait alcoolique ou par la coronilline, administrée par injections sous-cutanées.

c) *Produit de dédoublement (Coronilléine).*

Nous venons de dire qu'en chauffant la solution aqueuse de coronilline avec de l'acide chlorhydrique étendu, il se sépare un produit qui, au début, présente l'aspect de gouttelettes huileuses et finit par prendre la consistance d'une résine amorphe; en même temps la solution contient de la glucose. Il s'ensuit donc que la coronilline se dédouble et que l'un des produits de la réaction est constitué par ce composé résineux auquel nous donnons le nom de coronilléine. La réaction s'effectue, comme nous le verrons plus loin, par fixation de plusieurs molécules d'eau.

La coronilléine ainsi préparée se présente, comme la coronilline d'où elle dérive, sous forme d'une poudre jaune pâle, mais sans la moindre trace d'amertume.

Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone et le chloroforme; c'est même à l'aide de ce dernier véhicule qu'on parvient à la préparer dans un degré de pureté convenable, puisque le produit primitif résultant de l'action de l'acide sur la coronilline renferme beaucoup de glucoside non transformé, emprisonné dans la masse résineuse.

La coronilléine n'a point d'action physiologique; insoluble dans l'eau comme nous venons de le dire, elle passe dans l'organisme comme une substance inerte.

La chaleur la décompose de la même manière que la coronilline.

Les acides concentrés, pris isolément, ou associés à des oxydants, font naître les mêmes phénomènes de coloration qu'avec la coronilline.

Les deux substances ne peuvent donc pas se différencier facilement au point de vue de leurs caractères chimiques. Mais leur solubilité dans les divers véhicules est trop nettement tranchée pour empêcher toute confusion.

D'ailleurs leurs propriétés physiologiques sont entièrement opposées;

la coronilline est un poison du cœur et la coronilléine n'a pas d'action sur l'organisme.

L'analyse de la coronilléine nous fournit les résultats suivants :

Matière employée	= 0gr2000	d'où	C 0/0	= 45gr722
H^2O	= 0gr1415		H 0/0	= 7gr361
CO^2	= 0gr3350		O 0/0	= 46gr917
				100gr000

Avec ces nombres on arrive à la formule :

$$C^8H^{18}O^7.$$

Le dédoublement de la coronilline par les acides faibles peut donc s'interpréter de la manière suivante :

$$2(C^7H^{12}O^5) + 3H^2O = C^8H^{18}O^7 + C^6H^{12}O^6$$

Il ne s'effectue pas en présence des alcalis.

N° 2. MATIÈRE COLORANTE ET TANNIN.

Quand on ajoute de l'acétate de plomb neutre et surtout de l'acétate triplombique à la solution aqueuse de l'extrait de coronille, ou bien au liquide qui provient du traitement des graines par l'eau, on obtient un précipité jaune clair, orange ou brun sale, suivant la concentration des liquides. Généralement les premières portions du réactif fournissent un dépôt foncé; mais avec les suivantes, le précipité s'éclaircit de plus en plus jusqu'à ce que la teinte devienne d'un jaune clair très vif. En opérant ainsi, par précipitations fractionnées et ne conservant que la partie insoluble jaune pour l'examiner séparément, on reconnaît que ce composé plombique renferme à la fois du tannin et une matière colorante rouge.

N° 3. PRODUIT CRISTALLISÉ (PSEUDOCOUMARINE).

L'extrait hydroalcoolique de Coronilla scorpioïdes, avons-nous dit, repris par l'alcool faible, fournit une solution qui, abandonnée pendant plusieurs jours, laisse déposer un mélange de matières colorantes et d'un principe particulier dont l'odeur rappelle celle de la coumarine. De plus, ce même dépôt s'obtient avec l'extrait aqueux des graines traité par de l'alcool dans un certain degré de dilution. Le rendement est assez considérable; il serait plus abondant encore si les filtrations ne présentaient pas tant de difficultés, dues à la présence de la gluten-caséine et de la gliadine.

A) *Mode de préparation.*

Pour éviter d'effectuer les opérations dans d'aussi mauvaises conditions, nous procédons de la manière suivante : 20 gr. de poudre fine



sont traités par 2 litres d'eau au bain-marie bouillant pendant 4 à 6 heures, on filtre sur plusieurs entonnoirs à la fois, afin de gagner du temps, et ce n'est qu'après deux heures, quand tout le liquide a passé, qu'on évapore les solutions claires au bain-marie jusqu'a siccité. Le résidu A est repris par l'alcool; on filtre, il reste une partie non dissoute A' et une solution B qu'on évapore à siccité. Cela fait, on épuise le résidu B' alcoolique par de l'eau et l'on pèse la partie non dissoute C. Celle-ci présente un aspect cristallin et contient le principe odorant presque entièrement privé de matière colorante.

En opérant sur 1 k. de poudre et 6 litres d'eau, nous obtenons un résidu dont le poids est de 9,97 o/o et qui contient 9,53 o/o de coronilline et 0,44 de produit cristallisé.

Si donc nous retranchons 9,97 du poids total de l'extrait alcoolique, égal à 15,54 o/o, comme nous l'avons vu plus haut, nous trouvons comme différence 5,57 o/o qui se rapporte à la fois aux corps gras, à la gluten-caséine, à la gliadine, au tannin et aux autres principes non déterminés.

B) *Propriétés physiques et chimiques.*

Les cristaux purifiés par le procédé indiqué plus haut se présentent sous forme d'aiguilles quelquefois de 0,01 de long, incolores, brillantes, qui doivent appartenir à l'un des trois derniers systèmes, à en juger par la variété de teintes qu'elles présentent au microscope polarisant. Ces cristaux sont entièrement volatils, sans résidu, et répandent en se volatilisant une odeur aromatique pénétrante; à la température ordinaire on perçoit d'ailleurs le même parfum, qui rappelle celui de la coumarine. Ces cristaux sont solubles à froid dans le chloroforme, le benzol et l'acétone, moins solubles à froid, mais solubles à chaud dans le sulfure de carbone, l'éther et l'éther de pétrole; la solution dans ce dernier véhicule laisse de nouveau déposer le produit après refroidissement.

Le nouveau composé peut être caractérisé par les réactions suivantes :

Acide sulfur. concentré :	coloration mordorée au début, mais immédiatement après, vert de nickel. La coloration subsiste pendant 24 heures, passe au rouge sale, puis au jaune.
Id. + MnO^2 :	même coloration verte, puis rouge sale et jaune.
Id. + PbO (oxyde puce) :	» » » »
Id. + Acide iodique :	coloration bleue intense, puis violette, passe au brun et au jaune.
Id. + Acide sélénieux :	coloration vert intense.

c) *Composition.*

I.		II.	
Matière employée	= 0gr2737	Matière employée	= 0gr2759
CO^2 = 0,7036 d'où C	= 70,10 o/o	CO^2 = 0,7120 d'où C	= 70,37 o/o
H^2O = 0,0870 d'où H	= 3,53 o/o	H^2O = 0,0857 d'où H	= 3,45 o/o
O	= 26,37 o/o	O	= 26,18 o/o

La moyenne de ces résultats conduit à la formule $C^9H^4O^2$; nous donnons à ce composé le nom de *pseudocoumarine.*

§ 3. *Traitement à l'eau.*

En faisant bouillir dans l'eau la poudre épuisée par les deux premiers dissolvants, nous obtenons une solution brunâtre, qui, après concentration, se réduit à un extrait sec pesant 19,128 gr. Une partie du résidu, calciné avec du sodium, nous ayant fourni la réaction du bleu de Prusse, nous y déterminons le poids de l'azote total, au moyen de la chaux sodée. Le nombre obtenu, fournit par le calcul, la proportion de la substance albuminoïde, en admettant que tout l'azote existe sous forme de matière protéique : p = 10,942 o/o.

Une autre partie du résidu, incinérée dans une capsule de platine, est consacrée au dosage des sels fixes : p = 1,666 o/o.

En retranchant le poids des deux produits ainsi obtenus, matières albuminoïdes et cendres, du poids total de l'extrait aqueux, la différence se rapporte aux matières gommeuses, colorantes et dextrine, constatées qualitativement, mais dont le dosage, pour chacune d'elles isolément, n'a pas été fait : p = 6,52 o/o.

§ 4. *Matières insolubles dans l'eau.*

La substance qui reste après les traitements précédents est blanche. Elle ne se colore pas en bleu par l'iode, mais en jaune; elle ne contient donc pas d'amidon, mais de la matière azotée. Ce résultat est corroboré par l'abondant précipité de bleu de Prusse que l'on obtient, après traitement par les sels de fer, du produit de l'incinération avec du sodium. Le dosage par la chaux sodée fournit 44,461 o/o de matières albuminoïdes. La calcination du résidu donne le poids des cendres : p = 1,389 o/o.

En faisant la somme des poids des matières albuminoïdes et des cendres et soustrayant ce nombre du poids total de la partie insoluble sur laquelle nous venons d'opérer, la différence se rapporte à la matière cellulosique, au ligneux et au mucilage, soit en tout 8,015 o/o.

§ 5. *Eau hygrométrique.*

Un poids déterminé de graines, préalablement réduites en poudre, chauffées à l'étuve à la température de 110°, nous permet de déterminer par la perte qu'il éprouve, la proportion d'eau hygrométrique y contenue. Dans le cas présent, cette différence de poids s'élève à 7.134 o/o. En associant maintenant les divers résultats fournis par notre analyse, nous trouvons que la composition de la graine de coronilla scorpioïdes peut être établie comme suit :

§ 6. *Composition immédiate de la graine de coronilla scorpioïdes.*

Eau hygrométrique		7,134
Extrait à l'éther de pétrole : Huile		4,333
Extrait à l'alcool	Coronilline, Pseudocoumarine Tannin, gliadine Matières colorantes, sels	15,540
Extrait à l'eau	Matières albuminoïdes	10,942
	Mat. gommeuses, colorantes, dextrine.	6,520
	Sels fixes	1,666
Partie insoluble dans l'eau	Matières albuminoïdes	44,461
	Cellulose, mucilage, ligneux, pertes	8,015
	Sels fixes	1,389
		100 000

B. PÉRICARPE.

L'observation microscopique nous ayant démontré la présence de très fortes proportions de cristaux, sans trace de gouttelettes huileuses, et d'un autre côté, la dégustation ne révélant pas la moindre trace d'amertume dans le péricarpe, nous avons pensé qu'au lieu de suivre la méthode d'analyse générale indiquée plus haut, il serait préférable de ne faire ici que des extractions à l'eau pure et à l'eau acidulée.

La première nous fournit un extrait sec de 20,55 o/o dont 4 o/o de cendres. Dans le traitement par l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique nous trouvons 17 o/o d'extrait et 4,5 o/o de sels fixes.

Les sels provenant de l'épuisement à l'eau pure se composent en majeure partie de chlorures, de sulfates et de phosphates alcalins, tandis que ceux qui sont dissous par l'eau acidulée renferment principalement de l'oxalate de chaux. Pour caractériser l'acide oxalique nous évaporons la solution acide au bain-marie et nous épuisons le résidu par l'éther. La solution éthérée, abandonnée à l'évaporation spontanée, fournit des cristaux aiguillés d'acide oxalique.

Si nous retranchons le poids des deux extraits, obtenus successi-

vement du poids total 100, nous obtenons, par différence, le poids du ligneux, ainsi que des traces de matières albuminoïdes dont le dosage spécial par la chaux sodée a fourni 5,8125 o/o.

Composition immédiate du péricarpe.

1.	Partie soluble dans l'eau	Matières organiques .	16,55
		Sels	4,—
2.	Partie soluble dans HCl (1 o/o)	Matières organiques .	12,50
		Sels	4,50
3.	Ligneux et matières albuminoïdes insol. (par différence).		62,45
			100,00

C. FEUILLES.

Nous épuisons les feuilles successivement par l'éther de pétrole et l'alcool dans notre appareil à déplacement continu.

L'extrait pétroléique vert foncé a la consistance de la cire; il ne présente aucune amertume.

La matière provenant de l'extraction alcoolique est brunâtre. Evaporée entièrement à sec, puis reprise par l'eau, elle abandonne un résidu cireux p = 2,225 o/o. La partie dissoute filtrée, puis évaporée, fournit un extrait mou, sans saveur amère bien marquée. Une certaine quantité de l'extrait, introduit par voie hypodermique sous le dos de la grenouille ne produit qu'un très faible effet. L'animal se maintient à son état normal, pendant plusieurs heures sans être incommodé. Examiné au cardiographe, le cœur ne révèle rien de particulier à moins que la proportion d'extrait ne soit considérable.

En incinérant une partie de cet extrait alcoolique, on trouve 0,985 o/o de sels fixes. Le poids total, diminué de la somme des poids de la cire et des sels fixes, fournit celui de la matière organique soit 8,64 o/o.

L'incinération des feuilles nous donne le poids des cendres provenant de la matière insoluble dans l'alcool : p = 3,682 o/o. Ce poids, ajouté à celui des deux extraits précédents 13,575, puis retranché de 100, nous fournit le poids du ligneux et de la cellulose. Ces éléments nous permettent donc d'établir comme suit la composition immédiate des feuilles :

Extrait à l'éther de	pétrole : Cire	1,725
Extrait à l'alcool	Cire	2,225
	Mat. organ. indét.	8,640
	Sels	0,985
Incinération	Sels	3,682
Par différence	Cellulose et ligneux	82,743
		100,000

D. TIGES.

Nous procédons à l'analyse des tiges en suivant le même ordre que ci-dessus, c'est-à-dire en épuisant d'abord par l'éther de pétrole, puis par l'alcool et en incinérant ensuite le résidu; nous arrivons de la sorte au résultat suivant :

Extrait à l'éther de pétrole :	Cire	0,803
Extrait à l'alcool	Cire	0,035
	Mat. organ. indét.. . . .	1,455
	Sels	0,085
Incinération	Sels	2,107
Par différence	Ligneux et cellulose . . .	95,515
		100,000

II. Coronilla varia.

A. GRAINE MONDÉE.

En soumettant la graine aux mêmes opérations que précédemment on en retire également de la coronilline, de la pseudocoumarine, du tannin, des matières colorantes, gommeuses et albuminoïdes, dont le rendement se trouve inscrit dans le tableau ci-dessous :

Eau hygrométrique	. . . .	7,053
Extrait à l'éther de pétrole :	Cire	8,005
Extrait à l'alcool	Coronilline, pseudocoumarine Mat. albumineuses et tannin. .	11,530
Extrait à l'eau	Mat. album	8,952
	Mat. gommeuses et pertes . .	9,025
	Sels fixes	1,008
Parties insol. dans l'eau	Matières albumineuses. . . .	43,173
	Cellulose, ligneux, pertes . .	10,239
	Sels fixes	1,015
		100,000

B. FEUILLES.

Les opérations conduites de la même façon que pour le C. scorpioïdes, conduisent aux résultats suivants, relatifs aux feuilles et aux tiges.

Extrait à l'éther de pétrole :	Cire et corps gras . .	1,0625
Extrait à l'alcool	Cire	2,950
	Glucose et principes indét. . .	12,100
	Sels	0,950
Extrait à l'eau	Matières gommeuses et tannin Mucilage et subst. indét. .	9,830
Incinération	Sels fixes	6,294
Par différence	Ligneux, cellulose . . .	66,8135
		100,000

C. TIGES.

Extrait à l'éther de pétrole		0,945
Extrait à l'alcool	Glucose	0,452
	Matières organiques indéterminées.	2,091
	Sels	0,109
Extrait à l'eau	Mat. gommeuses et autres, et pertes.	3,415
Incinération	Cendres	2,384
Par différence	Ligneux et cellulose . . .	90,604
		100,000

III. Coronilla emerus.

A. GRAINE MONDÉE.

L'épuisement de la graine, effectué par les mêmes véhicules et dans les mêmes conditions que ci-dessus, nous conduit à ce résultat important que l'extrait alcoolique ne renferme pas trace de coronilline ni de pseudocoumarine. Cette graine, en effet, ne possède ni l'amertume ni le parfum des deux précédentes.

La composition peut être établie de la manière suivante :

Eau hygrométrique		7,372
Partie soluble dans l'éther de pétrole : Huile.		4,914
Partie soluble dans l'alcool	Tannin, matière colorante rouge . / Gliadine et gluten-caséine . . .	12,228
Matières albumineuses		8,809
Partie soluble dans l'eau	Mat. grasses, gomm. et mucilagin. .	10,874
	Sels	1,066
Partie insoluble dans l'eau	Matières albumineuses. . . .	45,991
Incinération :	Sels	1,464
Par différence	Ligneux, cellulose, pertes. . .	7,282
		100,000

B. FEUILLES.

Nous les traitons d'abord par l'éther de pétrole pour enlever une matière cireuse fusible à 62°; puis nous épuisons successivement par l'alcool et l'eau. Les opérations se suivent donc dans le même ordre que celles effectuées précédemment.

Partie soluble dans l'éther de pétrole : Cire		1,923
Partie soluble dans l'alcool	Glucose	1,424
	Mat. org. indét., tannin et acides org.	8,191
	Sels fixes	0,833
Partie soluble dans l'eau : Matières gommeuses et albuminoïdes		9,122
Incinération : Cendres		7,056
Par différence : Ligneux, cellulose, pertes		71,451
		100,000

C. TIGES.

Partie soluble dans l'éther de pétrole : Cire		0,638
Partie soluble dans l'alcool	Glucose	0,297
	Mat. organ., tannin et acides organ.	0,941
	Sels	0,048
Partie soluble dans l'eau : Matières gommeuses et albuminoïdes		2,351
Incinération : Cendres		1,945
Par différence : Ligneux, cellulose, pertes		93,780
		100,000

L'extrait alcoolique des feuilles est légèrement purgatif à la dose de 0,50 gr. Par conséquent, en calculant la quantité de feuilles nécessaire pour fournir cette quantité d'extrait, on arrive à 6,70 gr. Ce n'est donc pas sans raison que les anciens se servaient de ces feuillles pour le traitement de certaines affections de l'estomac et de l'intestin, sous le nom de folia colutea scorpioïdes, et que dans certaines contrées, on s'en sert encore sous la dénomination de Séné bâtard.

En attendant que nous puissions opérer sur des quantités considérables de matière pour établir la nature du principe purgatif de ces feuilles, nous pouvons affirmer du moins, dès maintenant, qu'il ne renferme que des traces de coronilline. En effet, cet extrait repris par l'eau, puis, mis en contact avec de la chaux pour en faire un magma épais, réduit à siccité au bain-marie et épuisé par l'alcool, ne cède à ce dissolvant qu'une minime proportion de principe capable d'agir sur le cœur de la grenouille, et de l'arrêter en systole comme le fait la coronilline.

Cet extrait renferme une notable proportion de nitrate de potasse, comme celui des tiges, des racines et des fruits. Presque toutes les coronilles se trouvent dans le même cas. La coronilla varia semble plus spécialement chargée que les autres.



IV. Coronilla glauca, juncea, pentaphylla, vaginalis.

N'ayant à notre disposition qu'une dizaine de grammes de ces diverses graines, il ne nous a pas été possible d'en faire une étude complète, mais nous avons pu, au moins, établir un parallèle entre elles et les trois autres espèces précédentes, en déterminant le poids des divers extraits à l'éther de pétrole, à l'alcool, à l'eau, et en calculant au moyen des procédés ordinaires les poids des matières albuminoïdes fournis par la calcination en présence de chaux sodée. Le tableau suivant résume ces dosages :

V. Tableau comparatif de la composition des diverses graines mondées de coronilles.

Espèces	Eau hygrom.	Matières solubles dans					Matières insolubles		
		l'éther de pétrole	l'alcool	l'eau			Album.	Ligneux, Cellulose et pertes	Sels
				Mat. album.	Mat. gomm. et pertes	Sels			
Scorpioïdes	7.134	4.333	15.546	10.942	6.520	1.666	44 461	8.015	1.389
Varia	7.053	8.005	11.530	8 952	9 025	1.008	43.173	10.239	1.015
Emerus	7.372	4.914	12.228	8.809	10.874	1 066	45.991	7.282	1.464
Glauca	8.125	6 341	12.105	10.785	7.291	1.701	44.255	8.005	1.392
Pentaphylla	6 192	11.400	16 240	10.794	6 336	2.210	39.227	6.397	1.204
Juncea	6 846	9.919	14.973	9.270	8.338	1.892	41.160	7.606	1.318
Vaginalis	8.344	7.428	13 217	11.439	7.600	1.823	40.565	7.541	0.943

Il résulte de l'inspection de ce tableau que les divers extraits sont essentiellement variables :

1° la quantité de cire, extraite par l'éther de pétrole, varie de 1 à 2,75 environ, en prenant comme chiffre minimum celui qui est fourni par C. scorpioïdes 4,333 et comme maximum celui de C. pentaphylla soit 11,40;

2° le poids de l'extrait alcoolique varie de 1 à 1,3 environ : celui de C. varia étant le plus faible et celui de C. pentaphylla le plus élevé;

3° le rapport des matières albuminoïdes dissoutes dans l'eau est de 1 à 1,2 si l'on prend 8,809 (C. emerus) et 11,439 (C. vaginalis) comme limite extrême;

4° la proportion des sels fixes (chlorures et sels alcalins à acides organiques) épuisés par l'eau, varie à peu près du simple au double. Cette proportion n'est que de 1 à 1,5 pour les sels (principalement les phosphates) qui se trouvent parmi les matières insolubles dans l'eau et dont C. emerus fournit le maximum, tandis que C. vaginalis n'en contient que 0,943;

5° les proportions de ligneux et de cellulose sont également variables;

6° les matières albuminoïdes, insolubles dans l'eau varient de 39,227 à 45,991, c'est-à-dire dans le rapport de 1 à 1,2 environ;

7° l'extrait alcoolique des diverses graines, à l'exception de C. emerus, se colore en rouge au contact d'un mélange d'acide azotique et de chlorure cuivrique, d'acide chlorhydrique et de chlorure ferrique, caractère spécifique de la coronilline. Nous verrons plus loin que cette réaction chimique concorde en tous points avec les effets physiologiques et nous en concluons que toutes ces graines sont toxiques; celle de C. emerus seule ne l'est pas.

Le genre Coronilla, au point de vue de sa toxicité, se comporte donc comme le genre Cytisus dont plusieurs espèces sont inoffensives, d'autres, au contraire, très dangereuses.

Cette analogie se poursuit également dans le genre Trifolium, l'un des plus vastes et des plus riches en formes, dont une seule espèce *L. hybridum* peut occasionner des intoxications plus ou moins graves chez les animaux domestiques uniquement alimentés par cette plante fourragère.

Il en est de même des genres Lupinus et Lathyrus dont quelques espèces produisent des symptômes d'empoisonnement bien connus sous les noms de lupinose et de lathyrisme, tandis que d'autres ne produisent d'effets nuisibles ni chez l'homme, ni chez les animaux. On sait en effet que le lupin blanc entrait autrefois pour une large part dans l'alimentation des Romains, des Grecs et des Egyptiens et est encore employé aujourd'hui, au même titre, par les habitants de l'Andalousie, de la Corse et du Piémont.

VI. Toxicité des diverses espèces de coronilles.

A l'exception du C. emerus, dont la graine est inoffensive, toutes les autres contiennent le même principe toxique. De nombreuses expériences faites avec l'extrait alcoolique, repris par l'eau et administré par voie hypodermique à des grenouilles, nous ont conduit aux résultats suivants :



Espèces de Graines.	Doses toxiques minima.
C. scorpioïdes	0gr0012
C. varia.	0gr0013
C. glauca	0nr0010
C. juneca	0gr0012
C. pentaphylla	0gr0014

La moyenne de la dose toxique est donc de 0gr0012. Mais avant d'arriver à cette limite, dernière phase de l'intoxication, la grenouille comme aussi le chien, le lapin et le cobaye présentent une série de symptômes qui nous ont semblé dignes de fixer notre attention.

Leur étude détaillée constitue la 2e partie de ce travail.

DEUXIÈME PARTIE.

Étude physiologique.

A. GRAINE.

I. Recherches faites avec le cardiographe de Marey.

Nous avons commencé par étudier l'action de la coronilline sur le cœur de la grenouille, puis celle produite sur les systèmes musculaire et nerveux.

M. le Dr René, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy, a bien voulu se mettre gracieusement à notre disposition pour entreprendre avec nous ce travail.

Deux séries d'expériences avaient été disposées simultanément : la première avec l'extrait alcoolique des graines de C. scorpioïdes, varia, glauca, pentaphylla, juncea; la seconde avec le prinipe actif de ces mêmes graines. Mais, dans la plupart des cas, nous n'avons fait usage que du glucoside extrait des deux premières et c'est le résumé de ces observations que nous consignons ci-dessous.

A) *Extrait alcoolique.*

EXPÉRIENCE I. *Injection de* 0gr005. Au bout de 3 minutes l'amplitude diminue considérablement mais le nombre des battements reste le même.

Huit minutes après le nombre des battements est réduit à moitié.

Le cœur ne fonctionne plus dix minutes plus tard. Le tracé est représenté par une ligne droite. Le ventricule est exsangue, les oreillettes sont fortement dilatées et la mort survient par arrêt du cœur ou systole.

EXPÉRIENCE II. *Injection de* 0^{gr}0025. Comme dans la première expérience, on constate au bout de 5 minutes une diminution dans l'amplitude, mais point de différence dans le nombre des battements. Six à sept minutes plus tard celui-ci se réduit à 25 après avoir été de 44 à l'état normal. Il devient moitié moindre 10 minutes après. Au bout d'une heure on ne compte plus que 2 à 4 battements par minute.

EXPÉRIENCE III. *Injection de* 0^{gr}002. On remarque de grandes irrégularités après une réduction des battements à moitié de la normale, comme dans l'expérience précédente. Puis au bout de 1 h. 45, le cœur est arrêté et le stylet ne donne plus qu'une ligne droite.

EXPÉRIENCE IV. *Injection de* 0^{gr}001. Le tracé nous permet de constater l'identité presque complète de l'amplitude et du nombre des battements pendant une demi-heure. Les différences ne surviennent qu'après 35 minutes avec les mêmes caractères que précédemment. Puis, au bout de trois-quarts d'heure le nombre des battements est réduit aux 3/5 pour n'être plus que les 2/5 après 1 h. Peu après, les battements sont encore diminués, et à partir de 1 h. 15 on n'en compte plus que 4 à 5 par minute. Cet état se maintient ainsi pendant 2 h. Le cœur enfin, s'arrête complètement au bout de 10 h.

EXPÉRIENCE V. *Injection de* 0^{gr}0005. Les symptômes d'intoxication deviennent moins sérieux : on observe bien encore un ralentissement dans le nombre et une diminution dans l'amplitude des battements, mais l'animal se remet facilement. L'extrait n'est donc plus toxique à cette dose.

B) *Coronilline.*

EXPÉRIENCE VI. *Injection de* 0^{gr}00025. Les variations de l'amplitude et du nombre des battements présentent le même caractère que dans les expériences précédentes. Le cœur s'arrête complètement au bout de 1 h. 25 et l'animal succombe après 6 à 8 h.

EXPÉRIENCE VII. *Injection de* 0^{gr}00005. Il se produit des modifications dans le même sens que plus haut, mais elles sont peu accentuées. Au bout de 2 à 3 h, le retour au fonctionnement normal de l'organe s'effectue, donc on peut dire que cette dose de coronilline n'est plus toxique.

II. Recherches faites avec le cardiographe de Williams.

Grâce au bienveillant concours de M. le D[r] KOBERT, actuellement professeur à Dorpat, autrefois assistant de M. le prof. SCHMIEDEBERG à

l'université de Strasbourg en 1885, nous avons pu étudier l'action physiologique de notre glucoside à l'aide d'instruments que nous ne possédions pas alors dans nos laboratoires.

Le cardiographe de WILLIAMS permet d'apprécier la part qui revient au myocarde dans l'augmentation ou la diminution de la pression sanguine, à l'exclusion de celle des vaisseaux, quand on injecte par voie hypodermique ou qu'on administre d'une façon quelconque une substance qui jouit de propriétés analogues à celles de la digitaline.

L'introduction dans l'organisme de ce glucoside produit : 1° une augmentation de la pression sanguine et une diminution du nombre des pulsations; 2° le maintien de cette augmentation avec une fréquence plus considérable des battements; 3° plus tard encore, le maintien de la pression du sang avec irrégularité de l'activité cardiaque; 4° la chute rapide de la pression jusqu'à l'arrêt complet du cœur.

Comme le phénomène de l'augmentation de la pression sanguine peut être attribué tant à l'action directe du cœur qu'à celle des artères dont le diamètre peut singulièrement se resserrer sous l'influence des vaso-moteurs, il importait de préciser la part qui revient à l'un et l'autre de ces organes. Le Dr WILLIAMS a résolu le problème en opérant isolément sur le cœur sans se préoccuper des vaisseaux.

C'est en employant ce cardiographe que M. le Dr KOBERT a constaté avec nous que :

1° la coronilline modifie les battements de la même façon que la digitaline;

2° chez les animaux à sang chaud elle provoque un ralentissement du pouls, phénomène qui cesse en partie ou en totalité après l'administration d'une quantité déterminée d'atropine;

3° elle produit une augmentation de la pression sanguine chez les animaux à sang chaud curarisés ou non; si la dose est forte, la pression diminue au bout de peu de temps, le pouls devient irrégulier et la mort survient;

4° injectée par une artère, sous pression constante, dans un organe vivant d'un animal à sang chaud, elle occasionne un ralentissement de l'écoulement du sang par la veine correspondante. L'écoulement veineux redevient normal aussitôt qu'on supprime l'action du glucoside;

5° introduite par voie hypodermique en même temps que l'hydrate de chloral qui paralyse complètement les centres vaso-moteurs, elle provoque, comme la digitaline, une augmentation très marquée dans la pression artérielle;

6° administrée enfin à dose faible, elle occasionne la mort de l'animal par arrêt du cœur ou systole.



III. Nouvelles recherches faites avec l'hémomanomètre de François-Franck.

Dans une nouvelle série d'expériences, faites en collaboration avec M. le Dr Gley, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, l'action cardiaque de la coronilline a été étudiée d'une manière complète. Nous consignons ci-dessous les résultats qui ont fait l'objet d'une note présentée à la Société de Biologie dans la séance du 20 avril 1889.

Chez la grenouille le cœur s'arrête en quelques minutes, après une injection sous-cutanée de 0gr0005; si l'on n'emploie que la moitié de cette dose, soit 0gr00025, l'arrêt du cœur survient au bout de 30 minutes environ; mais on observe encore quelques battements isolés pendant une heure à peu près. L'amplitude des contractions augmente d'abord, en même temps que le cœur se ralentit, puis l'arrêt a lieu en systole. D'une façon générale cette action ressemble donc à celle de la digitaline.

Parmi les phénomènes circulatoires que l'on observe sur les mammifères, il en est aussi, comme on le verra ci-dessous, qui rapprochent cette action de la coronilline de celle de la digitaline.

Les expériences relatives aux effets de la coronilline sur le cœur et les vaisseaux des animaux à sang chaud, ont été faites sur des chiens préalablement curarisés. Il suffit de 2 milligrammes administrés successivement par dose de 1/2 milligramme en injection intra-veineuse, pour tuer un chien de 10 kilogr., par arrêt du cœur, en un laps de temps plus ou moins long, suivant qu'on rapproche plus ou moins les injections.

Le premier phénomène observé souvent, consiste en une phase d'accélération des battements du cœur. Ainsi, sur un chien de 15 kilogrammes, après une injection de 0gr001, le nombre des contractions cardiaques a augmenté de près d'un tiers. Cette période d'accélération ne se produit pas si l'on donne d'emblée une dose un peu plus forte. Dans ce cas, ces premiers phénomènes échappent à l'observation, et c'est la phase de ralentissement du cœur qui apparaît d'abord. Ce ralentissement est très marqué, puisque nous avons constaté en général que le nombre des battements, par minute, diminue de moitié et même davantage. Pendant la phase d'accélération, la pression sanguine intra-artérielle (enregistrée au moyen du manomètre double de François-Franck) ne varie pas beaucoup; elle s'abaisee seulement un peu; pendant la phase de ralentissement, elle subit les grandes oscillations ordinaires en ce cas.

Mais si l'on a préablement coupé les deux pneumo-gastriques ou



atropinisé l'animal, ou encore sectionné le bulbe, ce ralentissement du cœur ne se produit plus; à aucun moment de l'expérience on ne l'observe. Par suite, on est en droit de rapporter ce phénomène à l'excitation, par la coronilline, des noyaux d'origine des nerfs vagues.

Sur ces animaux atropinisés ou dont les vagues ont été coupés, le premier phénomène que l'on observe alors consiste en une élévation notable de la pression intra-artérielle. Chez les animaux dont l'appareil nerveux modérateur du cœur a été laissé intact, cette phase de l'action de la coronilline ne survient qu'après la phase de ralentissement des contractions cardiaques. Mais quand les relations entre le cœur et les origines de son appareil modérateur ont été supprimées, l'action de la coronilline ne se manifeste d'abord que par cette augmentation de la tension vasculaire.

Après chaque injection d'un demi-milligramme, la pression s'éléve en effet, dans les deux bouts de l'artère carotide, de 3 à 4 cent. de mercure, se maintient ainsi élevée pendant quelques instants; puis elle s'abaisse peu à peu, pour revenir d'abord à son niveau primitif; enfin elle subit une assez grande diminution, et, jusqu'à ce que le cœur s'arrête, toute nouvelle injection détermine cet effet. Ces modifications de pression se produisent semblablement comme nous l'avons indiqué déjà toute à l'heure, chez les animaux dont le système pneumogastrique est intact.

Elles se produisent également chez les animaux dout le bulbe a été préalablement sectionné; cependant chez ceux-ci l'élévation de pression qui suit chaque injection est un peu moindre; de plus, la diminution de pression consécutive est plus grande. Toujours est-il néanmoins, que dans ces conditions, la coronilline exerce encore une action vaso-motrice marquée, soit qu'elle agisse sur les centres vaso-moteurs médullaires, soit qu'elle excite l'appareil neuro-musculaire des vaisseaux eux-mêmes.

Tous ces faits montrent bien, croyons-nous, que la coronilline exerce une réelle action sur le bulbe, tant sur les centres vaso-moteurs bulbaires que sur les centres d'arrêt du cœur. Ce qui le prouve encore, c'est que, sur les animaux à bulbe coupé, il faut à peu près doubler la dose pour obtenir l'arrêt du cœur. De même,il a fallu, pour arrêter le cœur d'un chien préalablement et profondément chloralisé, une dose double de la dose ordinaire (0gr005 pour un chien de 10 kilogrammes au lieu de 0gr002).

Comment se comporte le cœur pendant que se produisent ces phénomènes vasculaires? Dès que commence la phase de vaso-constriction

le cœur s'accélère et l'amplitude de ses contractions diminue beaucoup. Ce n'est qu'à une période plus avancée de l'intoxication, et souvent même un peu avant qu'ils ne s'arrêtent, que ses battements présentent quelques irrégularités (intermittences).

Si l'on a le soin d'enregistrer, simultanément avec les variations de la pression intra-artérielle, les changements de volume du cœur (1), on peut constater des faits assez intéressants. C'est ainsi qu'on est frappé du défaut de concordance, à une phase avancée de l'intoxication, entre certaines oscillations de la pression et les changements de volume du cœur; on voit se produire par moments des chutes brusques, profondes et assez fréquentes de la pression, qui ne dépendent nullement d'un allongement de la diastole. Le cœur, pendant tout ce temps, présente seulement des phases, où ses changements de volume sont plus brusques et plus amples, suivies de phases où ils deviennent plus faibles. Plus tard, dans la dernière période, alors que la pression offre une série de grandes oscillations (chutes profondes), on observe toujours les mêmes changements de volume; et quand, après avoir subi une dernière élévation, la pression tombe brusquement à zéro (c'est ainsi que l'animal meurt toujours), les contractions cardiaques, à en juger par ce mode d'inscription, que l'on peut d'ailleurs contrôler *de visu*, continuent encore pendant quelques instants (une minute de plus environ).

En réalité, durant toute cette période, le myocarde a sans doute subi une modification profonde. Il semble bien, en effet, que ses contractions sont peu à peu devenues inefficaces à maintenir la pression intra-artérielle, les ventricules se vidant mal et incomplètement; d'autre part, ils ne paraissent plus pouvoir se laisser remplir aisément. Ces phénomènes se produisent à un point tel que la pression tombe définitivement à zéro, bien que les ventricules semblent éprouver encore des changements de volume rythmés. Et ainsi on est amené à penser que l'action de la coronilline sur le cœur s'expliquerait peut-être par une modification de l'élasticité du myocarde analogue à celle que SCHMIEDEBERG a admise pour expliquer l'action intime de la digitaline. Du moins, c'est dans ce sens que nos expériences nous ont engagés à chercher.

Quant à l'excitabilité des nerfs du cœur pendant les différentes phases de l'intoxication, elle présente des variations intéressantes. L'ex-

(1) Au moyen du procédé aussi simple qu'ingénieux employé par M. FRANÇOIS-FRANCK, et qui fait du péricarde lui-même un véritable appareil à changements de volume; ce procédé est décrit dans la thèse de LAGROLET. (De la compression du cœur dans les épanchements du péricarde, *thèse Paris*, 1887 faite sous la direction de M. FRANÇOIS-FRANCK).



citabilité du pneumogastrique est d'abord légèrement accrue pendant quelque temps. Pendant la phase de ralentissement du cœur, l'excitation du bout périphérique de ce nerf produit encore son effet ordinaire; cependant l'excitabilité du nerf est déjà nettement diminuée. Peu de temps après que les modifications vaso-motrices ont commencé (après 1 milligr. ou 1 milligr. 1/2 sur un chien de 10 kilogr.) la même excitation n'arrête plus ni ne ralentit le cœur, et peu après, cette excitation détermine au contraire une accélération notable, exactement comme sur un animal atropinisé. Le système sympathique a donc conservé son excitabilité, alors que le pneumogastrique a perdu la sienne. De même que le sympathique a conservé son action sur le cœur, il continue à agir sur les vaisseaux; ainsi, la faradisation du vago-sympathique cervical détermine une élévation de pression marquée dans le bout périphérique de la carotide.

La détermination de cette action de la coronilline sur les phénomènes circulatoires nous a naturellement conduit à examiner si cette substance ne possède pas une action diurétique. Sur des animaux normaux, chiens et cobayes, cette action est manifeste; elle l'est également chez l'homme.

Par conséquent, nous ne pouvions nous empêcher de penser que les effets cardio-vasculaires de la coronilline pouvaient être utilisés au grand profit de la thérapeutique. Nous verrons plus loin que nos prévisions ont été pleinement justifiées.

IV. Action de la coronilline sur les tissus.

Cette étude, entreprise sur notre demande par le Dr CARDOT, constitue un des chapitres principaux de la thèse inaugurale présentée à la Faculté de médecine de Nancy, le 6 août 1886.

L'auteur fait remarquer d'abord que l'un des premiers symptômes de l'intoxication par la coronilline consiste dans la disparition complète des mouvements volontaires. Pour étudier séparément chacun des facteurs qui peuvent entrer en ligne dans la production de ce phénomène, il institue trois séries d'expériences, portant toutes sur des grenouilles et destinées en premier lieu à reconnaître l'action de la substance sur le muscle.

PREMIÈRE SÉRIE. *a)* Après curarisation, pour se mettre à l'abri de l'influence nerveuse, on dispose les deux pattes postérieures de l'animal de façon que les muscles gastrocnémiens de chacune des

pattes soient détachés à leur insertion inférieure. Puis, ces muscles sont trempés, l'un dans une solution de chlorure de sodium, l'autre dans une solution de coronilline; la durée du bain varie entre 10 et 20 m.

b) Pas de curarisation; une injection de 0gr50 de liquide contenant 0,0075 de coronilline, est faite sous la peau qui recouvre le gastrocnémien d'un côté, une ligature est placée à la partie supérieure de la cuisse, et une section transversale pratiquée au-dessus de cette ligature, pour éviter la diffusion.

DEUXIÈME SÉRIE. Ligature de l'iliaque primitive et des vaisseaux cruraux d'un côté, après curarisation; introduction d'une canule dans le bulbe aortique et injection, par cette voie, de 0gr60 de liquide contenant 0gr008 de coronilline.

TROISIÈME SÉRIE. Curarisation; ligature de l'iliaque et des vaisseaux cruraux d'un côté; injection sous la peau du dos d'une quantité de substance active variant entre 0gr003 et 0gr007. La pile de GAIFFE sert comme moyen d'excitation et les résultats sont transcrits au moyen du myographe double de MAREY.

En observant ces phénomènes produits dans les diverses conditions expérimentales, on arrive à conclure en ce qui concerne les muscles, que :

1° sous l'influence d'une dose moyenne (0gr003) ou d'une dose double et au-delà (0,006 à 0,008), la contractilité est affaiblie d'emblée, sans passer par une phase d'hyperexcitabilité; celle-ci ne s'observe que si la solution est très faible et appliquée topiquement;

2° l'affaiblissement de la contractilité qui aboutit plus moins lentement, suivant la dose de la substance absorbée, à la paralysie complète, marche graduellement et régulièrement;

3° l'élasticité de l'organe n'est pas atteinte spécialement et ne disparait qu'avec la contractilité.

Quant aux nerfs moteurs, on constate que :

1° le nerf lui-même est atteint par la coronille;

2° l'action de cette substance sur les nerfs précède la paralysie du muscle, mais est consécutive à celle de la moelle;

3° cette action ne se produit qu'à dose toxique;

4° elle est centrifuge.

En ce qui concerne les nerfs sensitifs, on remarque que la sensibilité est atteinte avant la motilité volontaire, mais pas longtemps avant celle-ci.

Quand enfin on étudie l'action de la coronilline sur les centres nerveux, on constate un affaiblissement graduel et successif des fonctions de la vie de relation.

Pas d'agitatîon, au moins sensible, pas d'exagération du réflexe dans la période du début; de plus, les réflexes disparaissent avant les mouvements volontaires. Il s'ensuit donc que le cerveau n'est atteint qu'après la moelle.

V. Recherches faites avec le manométrographe double de Chauveau et le sphygmoscope.

Malgré nos observations multiples et nos expériences variées, il restait néanmoins encore dans l'ombre quelques points douteux que nous avons pu élucider grâce au bienveillant concours de M. DESOUBRY, chef des travaux de physiologie à l'École vétérinaire d'Alfort. Ces nouvelles recherches se trouvent exposées dans les paragraphes suivants.

1. *Modifications produites par la coronilline sur la circulation.*

La coronilline injectée sous la peau ou dans le système veineux a pour premier effet d'élever considérablement la pression artérielle. L'élévation de la pression est d'autant plus grande que la dose injectée est elle-même plus élevée.

La FIG. 1 rend très bien compte de ce fait.

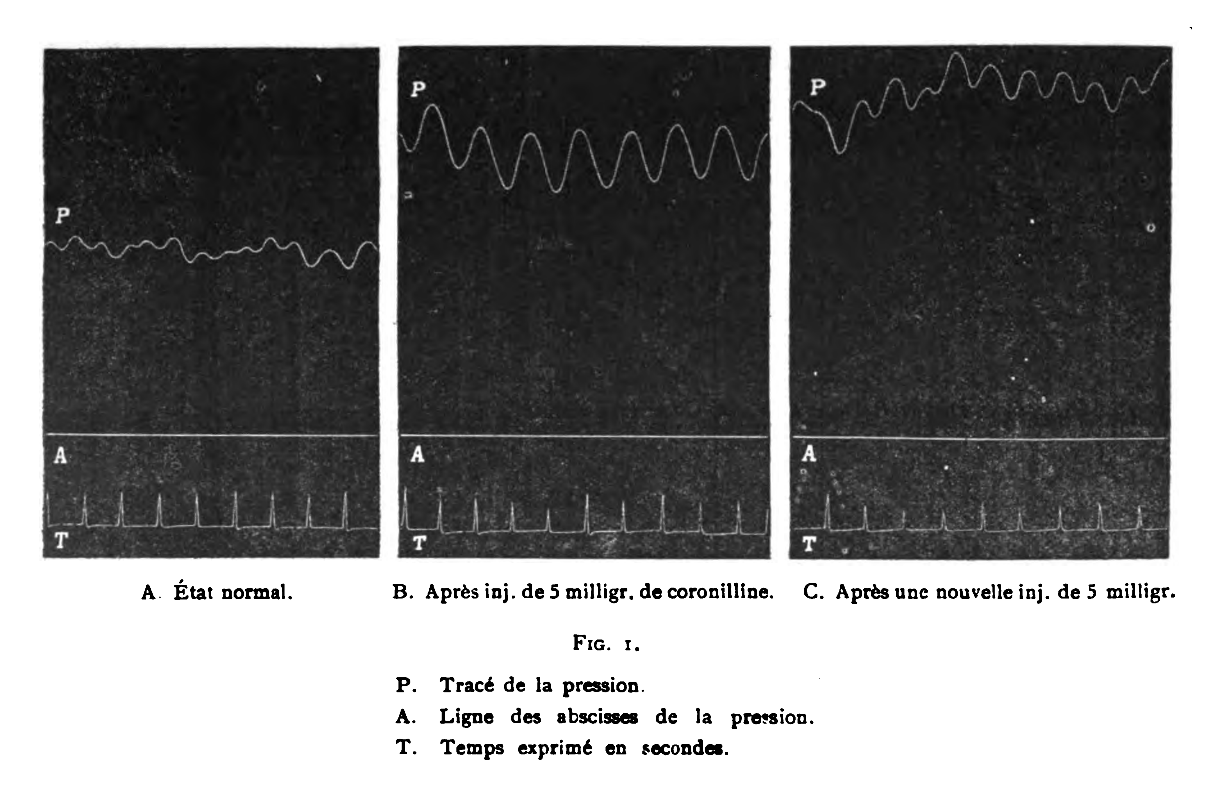
On enregistre la pression artérielle (carotide) d'un chien de 19 k., non endormi, au moyen du manométrographe de CHAUVEAU. On fait de même pour le temps exprimé en secondes. Le tracé A (FIG. 1) montre la pression à l'état normal, celui de B montre au contraire les modifications qui se produisent sous l'influence de la coronilline. On peut s'assurer que la pression s'élève d'une façon notable à la suite de l'injection de 5 milligr. de coronilline et qu'elle augmente encore si la dose devient plus élevée.

La pression reste élevée jusqu'à la fin, ce n'est qu'au moment où l'animal meurt qu'elle s'abaisse brusquement.

En même temps que la pression s'élève, on constate que le cœur subit un ralentissement considérable. Le nombre des battements tombe à un chiffre très bas. L'élévation de la pression artérielle, le ralentissement du cœur s'observent sur l'animal endormi au chloroforme ou au chloral, aussi bien que sur l'animal à l'état de veille.

Sur un chien de 14 kilos, non endormi, nous enregistrons à la fois la pression carotidienne, les mouvements du thorax, le pouls au moyen d'un sphygmoscope et le temps en secondes (voir FIG. 2).

Un coup d'œil jeté sur la FIG. 2 permet de s'assurer qu'en même temps que la pression artérielle s'élève, le pouls subit un ralentissement



A. État normal.

B. Après inj. de 5 milligr. de coronilline.

C. Après une nouvelle inj. de 5 milligr.

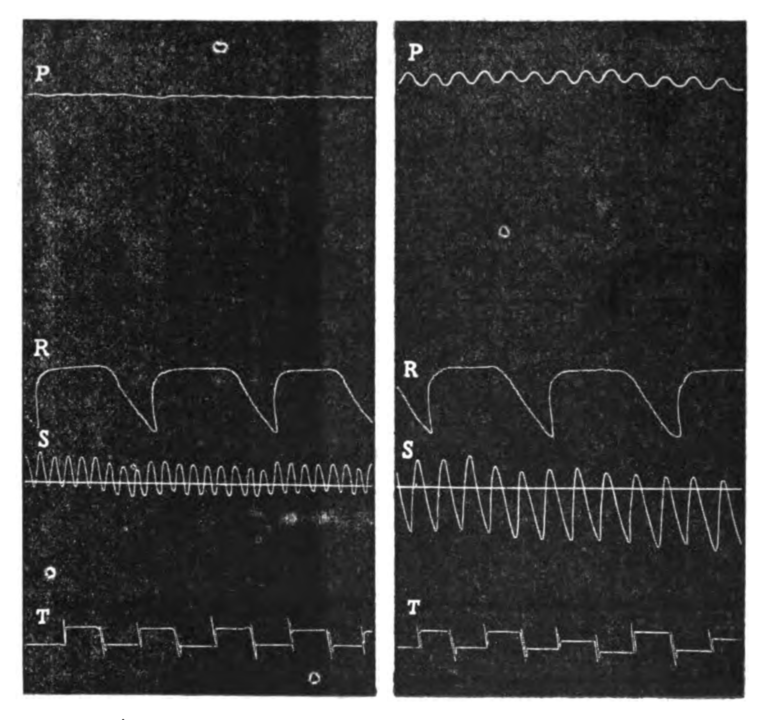
Fig. 1.

P. Tracé de la pression.

A. Ligne des abscisses de la pression.

T. Temps exprimé en secondes.

très notable. Dans la circonstance le chien a reçu, en injection intraveineuse par la jugulaire, 2 1/2 milligrammes de coronilline. Point



A. État normal.

B. Après injection intraveineuse de 2 1/2 milligr. de coronilline.

Fig. 2.

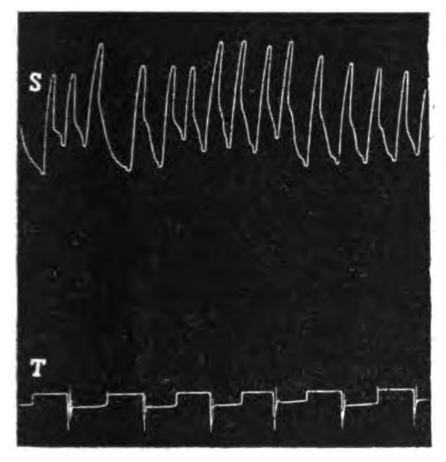
P. Tracé de la pression.
R. Mouvements du thorax.
S. Tracé du pouls.
T. Temps exprimé en secondes.

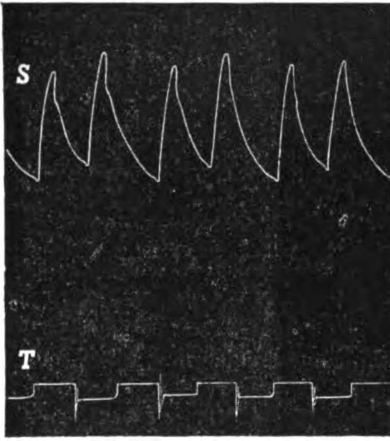
Le tracé du pouls et l'abscisse de la pression sont superposés.

n'est besoin d'en injecter pareille dose. Avec un chien du même poids environ, pesant 15 kg. 500, nous avons obtenu le ralentissement du cœur avec la dose de 1 milligramme de substance.

Chez ce chien, le cœur qui effectuait 96 battements par minute, ne battait plus que 40 fois dans le même temps après l'injection. Cette diminution est compensée par une énergie plus grande des systoles cardiaques. Le ralentissement du cœur succède donc toujours au passage de la coronilline dans la circulation, quand elle est administrée à dose normale. Cependant, dans presque tous nos tracés, nous nous sommes assurés qu'après une période de ralentissement, pendant laquelle

les battements sont réguliers, succède une période pendant laquelle le cœur bat d'une façon irrégulière, quoique toujours ralentie. Ce phénomène se rencontre surtout sous l'influence de doses faibles, car si l'on



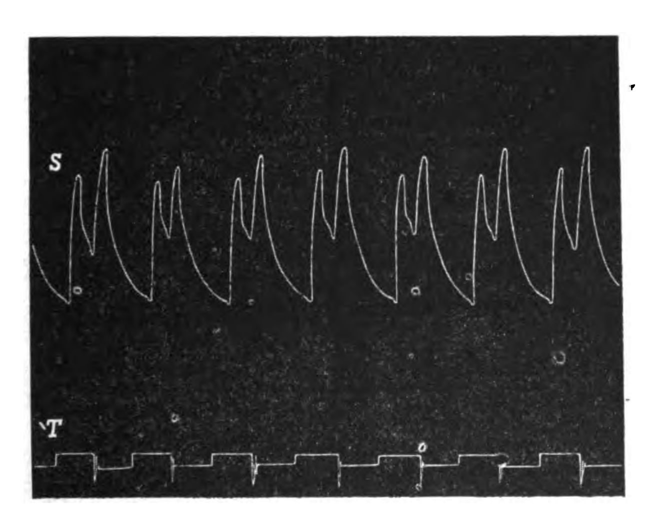


A. Etat normal.

B. Une minute après injection de 1 milligr. de coronilline.

FIG 3.

augmente un peu la dose, on voit à cette période de battements irréguliers, succéder une période pendant laquelle les battements se régularisent. Les FIG. 3, 4, 5 sont une démonstration de ce que nous avançons.

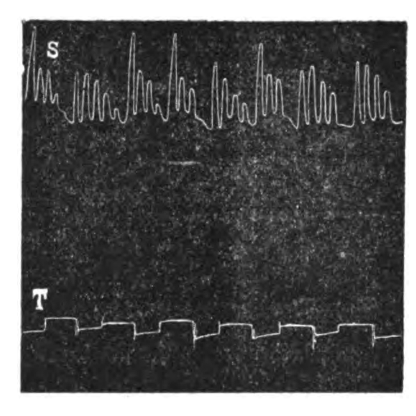


4 minutes après injection de 1 milligramme de coronilline.

FIG. 4.

S. Tracé du pouls.

T. Temps exprimé en secondes.

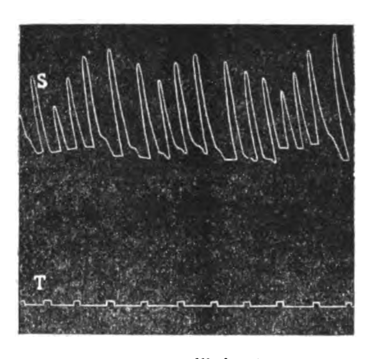


A. 5 minutes apres l'injection. Phase de battements irréguliers.

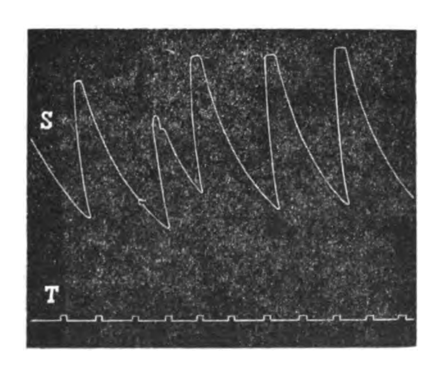
B. Après une nouvelle injection de 2 1/2 milligr. de coronilline.

Fig. 5.

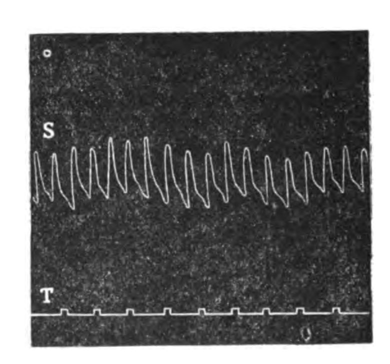
S. Tracé du pouls.
T. Temps exprimé en secondes.



A. Avant l'injection.



B. L'animal a reçu 5 milligrammes.



C. L'animal a reçu à nouveau 2 1/2 milligr.

Fig. 6.

S. Tracé du pouls.
T. Temps exprimé en demi-secondes



A une chienne de 8 kilos (non endormie) sur laquelle on prend le tracé du pouls on injecte 1 milligramme de coronilline; pendant la première minute qui suit l'injection, le cœur se ralentit considérablement (tracé B, FIG. 3), et les battements, ainsi qu'on peut le voir, sont réguliers. Quatre minutes environ après cette injection la ligne du pouls prend une forme irrégulière, et l'on voit apparaître le pouls dit bigéminé qui résulte de l'accouplement de deux pulsations (voir FIG. 4).

Sur un autre chien de 15 kilos non endormi, dont l'histoire est relatée dans le tracé de la FIG. 5, les phénomènes dont nous voulons parler se retrouvent avec une grande netteté. On peut même voir que, sous l'influence d'une dose plus forte de coronilline (FIG. 5, tracé B), le jeu du cœur précédemment irrégulier, acquiert une régularité frappante.

Enfin si la dose, après avoir été moyenne, c'est-à-dire suffisante pour produire le ralentissement du cœur, devient plus élevée, on constate que la diminution du nombre des battements du cœur fait place à une accélération. La FIG. 6 fait bien saisir ce fait; on voit en effet, qu'après la phase de ralentissement, qui fait suite à l'injection d'une dose de 5 milligrammes de coronilline (FIG. 6, tracé B) apparaît une phase d'accélération (FIG. 6, tracé C), après une nouvelle injection de 2 1/2 milligrammes de cette substance. On voit de plus que l'énergie des battements pendant cette troisième période est toujours plus grande que pendant la période de début (FIG 6, tracé A) alors que le sujet n'a encore rien reçu.

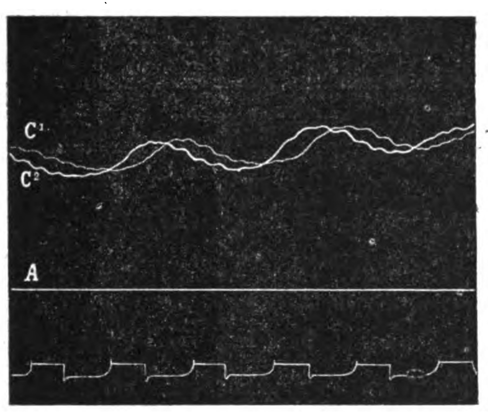
2. *Causes de ces modifications.*

Maintenant que nous avons étudié les modifications que la coronilline exerce sur la circulation, voyons par quel mécanisme ces phénomènes se produisent.

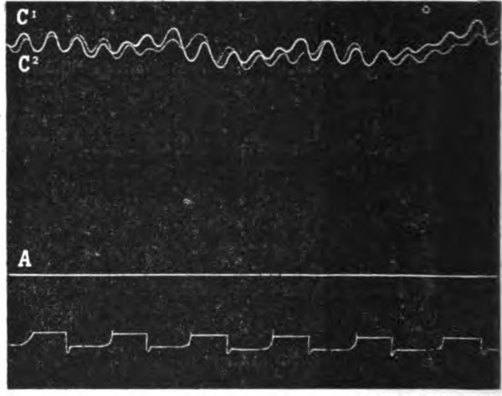
Nons pouvons dire immédiatement que l'élévation de la pression artérielle, qui fait suite à l'injection de coronilline, est le résultat du resserrement des vaisseaux périphériques. A dose moyenne, la coronilline a pour effet de faire contracter les petits vaisseaux; c'est donc une substance vaso-constrictive. Disons de suite que si la dose devient plus élevée, à la vaso-constriction qui résultait de l'excitation des centres vaso-moteurs, succède une vaso-dilatation, consécutive à la paralysie de ces mêmes centres. Pour bien nous assurer de l'état des petits vaisseaux à la suite de l'injection de coronilline, nous avons enregistré, à la fois, la vitesse et la pression du sang dans l'artère carotide avant et après l'administration de cette substance.



On mesure la vitesse par l'écartement plus ou moins grand de deux lignes manométriques qui sont obtenues grâce à l'emploi de deux manomètres inscripteurs, branchés perpendiculairement sur un tube, fixé à l'artère carotide de façon à ne pas entraver la circulation. Bien que pour l'un et pour l'autre de ces manomètres la ligne du zéro fût la même, les deux lignes obtenues sont toujours à un niveau différent, les deux manomètres étant distants de l'orifice d'écoulement, représenté ici par les capillaires. A l'examen de la FIG. 7 on peut voir que, sous l'influence d'une dose de 5 milligrammes de coronilline, administrée à un chien de 19 kgr. 500 non endormi, la pression s'élève, tandis que la vitesse diminue notablement; ce qui indique en somme un rétrécissement des vaisseaux de la périphérie.



A. Avant l'injection.



B. Après injection intra-veineuse 5 milligr. de coronilline.

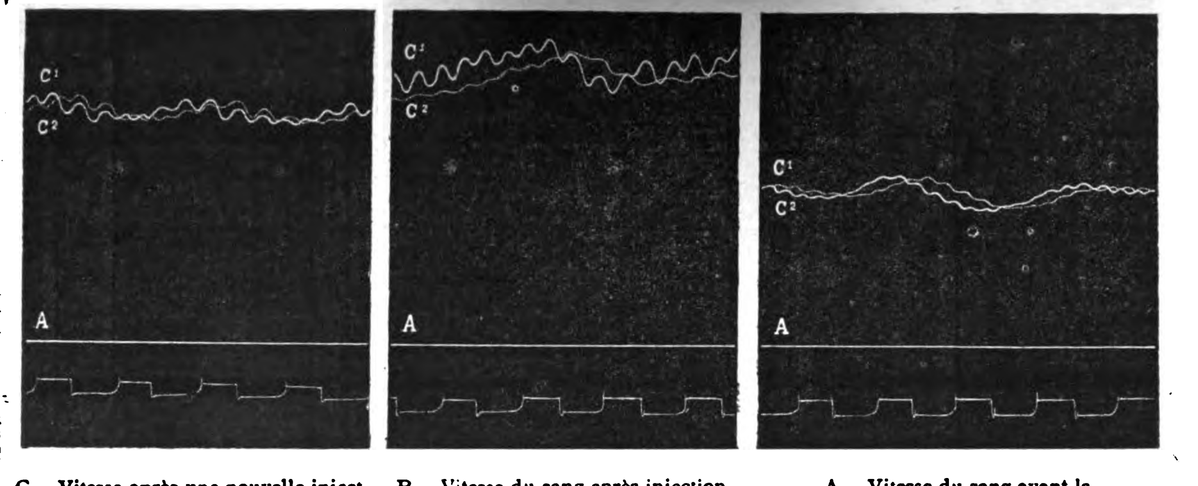
Fig. 7.

C¹ et C². Pressions manométriques carotidiennes.
A. Abscisse des pressions.
T. Temps exprimé en secondes.

L'écartement des deux lignes des pressions manométriques donne la mesure de la vitesse; celle-ci est plus faible en B qu'en A.

L'administration de la coronilline à dose élevée est au contraire vaso-dilatatrice comme nous l'avons indiqué tout à l'heure. L'examen de ce qui se passe du côté de la vitesse du sang dans la carotide, quand on augmente la dose, apporte une preuve évidente de ce fait (voir FIG. 8).

Si l'on excite les pneumo-gastriques sur un chien qui a reçu de la coronilline en injection intra-veineuse, on constate que ces nerfs sont inexcitables quand la dose est un peu élevée et que l'excitation n'arrête



C. Vitesse après une nouvelle inject. de 5 milligr. de coronilline. B. Vitesse du sang après injection de 5 milligr. de coronilline. A. Vitesse du sang avant la première injection.

Fig. 8.

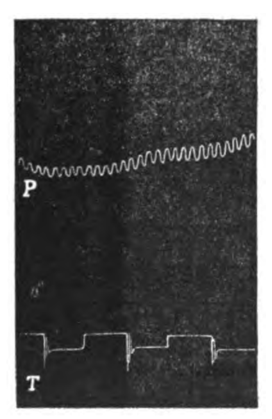
C^1 et C^2. Pressions manométriques carotidiennes.
A. Ligne des abscisses des pressions.
T. Temps exprimé en demi-secondes.

L'écartement des deux lignes des pressions manométriques donne la mesure de la vitesse. On peut s'assurer que celle-ci est plus grande en C qu'en B et plus petite en B qu'en A.

plus ni ne ralentit le cœur. C'est là un fait que M. GLEY avait déjà mis en évidence et que nous avons constaté à nouveau dans nos expériences.

3. *Action de la coronilline sur la fibre cardiaque.*

La coronilline exerce, comme la digitaline, une action propre sur la fibre cardiaque dont elle accroît l'énergie. Sur un chien de 21 kilos nous enregistrons le pouls au moyen du sphygmoscope après avoir sectionné les deux pneumo-gastriques. Le cœur s'accélère considérablement ainsi qu'on peut le voir dans le tracé A de la FIG. 9, et en même temps la faiblesse des battements devient manifeste. Si à ce moment on injecte 5 milligrammes de coronilline dans le système veineux on voit l'accélération persister, augmenter même, pendant que l'énergie des battements s'accroît dans une très grande mesure. Cette augmentation de l'énergie des battements peut ici être due en partie à l'accroissement de la pression artérielle.



A. Tracé du pouls sur un chien dont les 2 pneumogastriques ont été coupés au milieu du cou.

B. Même chien après injection intraveineuse de 5 milligr de coronilline : accroissement de l'énergie des battements du cœur.

FIG. 9.

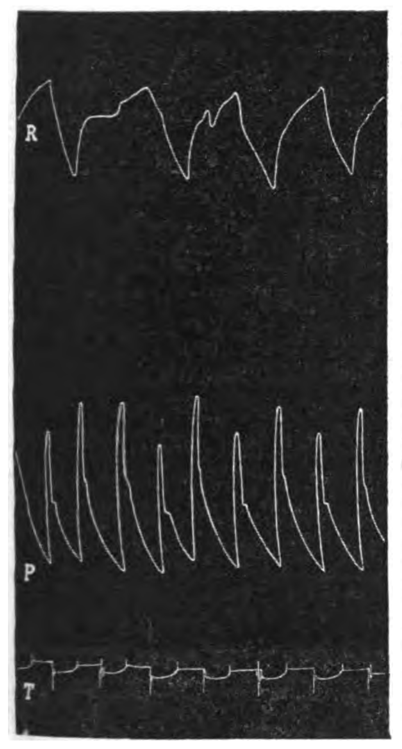
P. Tracé des pulsations.

T. Temps exprimé en secondes.

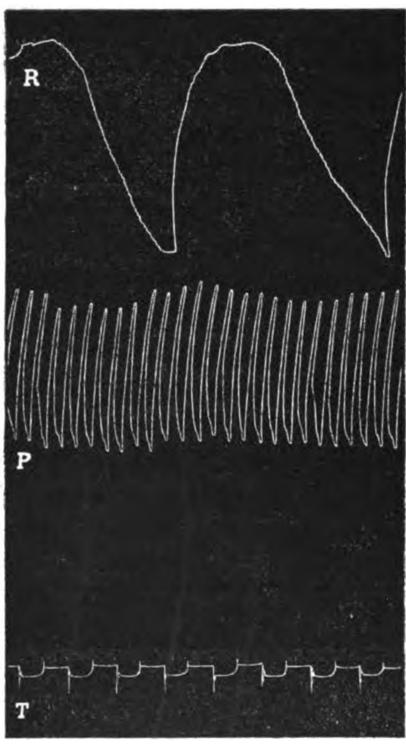
Mais nous trouvons une autre preuve de l'action directe qu'exerce la coronilline sur la fibre cardiaque dans la FIG. 8, tracé C. On y voit en effet que, malgré la vaso-dilatation périphérique, qui devrait abaisser la pression du sang dans la carotide, la tension artérielle augmente dans une assez grande proportion ; devant ce fait on est conduit à admettre

une action directe de la coronilline sur le muscle cardiaque dont elle augmente l'énergie.

On peut se demander par quel mécanisme la coronilline ralentit les battements du cœur, savoir : si c'est grâce à une action de ce médicament sur le centre bulbaire exclusivement, ou à l'action combinée de cette substance sur ce même centre et sur le système ganglionnaire du cœur. D'après les expériences que nous avons réalisées, il semble que c'est spécialement par une action directe de la coronilline sur le bulbe que l'on doive expliquer le ralentissement du cœur à la suite de l'injection d'une dose moyenne de ce produit. Si sur un chien, dont le cœur est en période de ralentissement à la suite de l'administration de coronilline, on vient à sectionner les deux nerfs pneumogastriques au milieu du cou, on voit immédiatement le cœur s'accélérer d'une façon très nette. Ce fait est mis en évidence dans la FIG. 10. Il est



A. Période de ralentissement du cœur qui suit l'administration de 5 milligr. de coronilline dans la veine jugulaire d'un chien de 16 kilos.



B. Une minute après la section des deux pneumogastriques.

FIG. 10

R. Mouvements respiratoires thoraciques.
P. Tracé des pulsations.
T. Temps exprimé en demi secondes.

facile de prouver néanmoins que la coronilline exerce également une action, mais une action très faible, sur le système modérateur intra-cardiaque. Si l'on injecte une nouvelle dose du produit à un chien qui a subi la vagotomie double, alors que le cœur présente sa période d'accélération, on peut ralentir l'organe.

4. *Action de la coronilline sur la respiration.*

La respiration nous a semblé subir les mêmes modifications que la circulation; elle se ralentit sensiblement pendant la période de ralentissement des battements cardiaques.

5. *Toxicité de la coronilline.*

La mort à la suite de l'introduction dans l'organisme d'une trop grande quantité de coronilline survient toujours par arrêt du cœur; mais la respiration continue pendant quelque temps encore.

6. *Résumé.*

Les points essentiels de ce travail relatif à l'action physiologique de la coronilline sur le chien peuvent être résumés de la manière suivante :

1° La coronilline augmente la pression artérielle;

2° A dose très faible elle ralentit les mouvements du cœur;

3° Quand la dose est faible, après une phase pendant laquelle les battements du cœur sont réguliers et ralentis, il en survient une autre où l'on constate au contraire de grandes irrégularités;

4° Pour que la coronilline régularise les battements du cœur, il est nécessaire que la dose soit un peu élevée, en moyenne de 5 milligrammes administrée par injection intraveineuse pour un chien de 15 kilos;

5° Si la dose injectée est trop forte, à la phase de ralentissement succède une phase d'accélération;

6° La coronilline à dose moyenne resserre les petits vaisseaux; à dose élevée elle les dilate;

7° L'augmentation de la pression artérielle est due au resserrement des capillaires et aussi à une action directe exercée par la coronilline sur la fibre cardiaque qu'elle tonifie;

8° Le ralentissement du cœur et du pouls est dû à l'excitation centrale et intra-cardiaque du système modérateur de cet organe;

9° L'accélération consécutive à l'administration des doses élevées coïncide avec la paralysie de ce système (GLEY);

10° La respiration se modifie dans le même sens que la circulation;

11° A dose toxique, la mort survient par arrêt du cœur, mais la respiration fonctionne encore et ne s'arrête qu'au bout d'un certain temps.



VI. Expériences de M. le Professeur Prévost de Genève.

La *Revue médicale de la Suisse normande* a publié à la date du 20 janvier dernier une étude pharmacologique de M. le Dr PRÉVOST de Genève. Dans ce mémoire, le savant professeur de la Faculté de Médecine donne en commençant, un aperçu rapide de nos expériences que nous avons eu la satisfaction de voir confirmées en tous points; il passe ensuite à l'exposé de ses recherches personnelles. Ces expériences furent faites avec de la coronilline préparée par MERCK d'après nos indications.

Comme nous, il constate tout d'abord que l'action produite sur le cœur de la grenouille est tout à fait semblable à celle de la digitale et des autres poisons du cœur. Le cœur s'arrête en systole du ventricule et en diastole des oreillettes; celles-ci offrant encore des battements quelque temps après l'arrêt du ventricule.

1° En étudiant le cœur de la grenouille avec l'appareil de WILLIAMS, il obtient les mêmes tracés que le prof. KOBERT; il insiste sur les particularités qui se présentent une demi-heure ou trois quarts d'heure après l'empoisonnement du cœur et qui consistent en un arrêt de quarante secondes environ sous forme d'une oscillation très prolongée. Celle ci est suivie d'une ou de deux contractions prolongées un peu moins longues cependant, de quinze à vingt secondes, puis le cœur reprend son système normal pendant 12 à 13 pulsations et le phénomène recommence. Cette *arythmie* régulière peut durer au-delà d'une demi-heure.

La grenouille s'affaiblit progressivement à la suite de l'arrêt du cœur, mais les nerfs et les muscles restent excitables encore pendant un certain temps. Quand la dose administrée est faible, l'animal peut guérir, les nerfs et les muscles reprennent peu à peu leurs fonctions normales, tandis que, dans d'autres cas, l'affaiblissement persiste; l'animal meurt après que son cœur est complètement arrêté.

2° Le cochon d'Inde offre pour la coronilline une très grande sensibilité.

3e Chez le rat on constate l'effet contraire : c'est ainsi que des animaux, même jeunes, ont pu supporter 0gr02 pour 100 grammes sans paraître malades.

4° Dans un dernier chapitre consacré aux phénomènes circulatoires, l'auteur constate avec nous, une élévation de la pression artérielle, comme à la suite de l'administration de la digitaline.

5° M. le prof. PRÉVOST résume enfin son travail en disant que la dose toxique, par voie hypodermique, pour 100 gr. d'animal, est :



Pour la grenouille verte de 0gr001 à 0gr0015
— — rouge » 0gr0005 à 0gr0006
— le cochon d'Inde » 0gr0002
— le rat, au-dessus » 0gr020

Cette dose est approximativement moitié moindre de celle qu'il a trouvée pour la digitaline de Homolle et Quévenne; elle correspond à peu près à celle de la digitaline de Nativelle.

La coronilline, administrée par voie hypodermique, constitue donc un poison du cœur très énergique.

B. feuilles et tiges.

En nous reportant à l'analyse des feuilles du C. scorpioïdes, varia, emerus, nous trouvons que — abstraction faite de la cire et des sels contenus dans les extraits alcooliques — les poids des matières indéterminées s'élèvent à 8,640, 12,100 et 8,191; ceux des tiges à 1,455, 2,091 et 0,941.

Pour les C. glauca, minima, vaginalis et pentaphylla, nous obtenons pour l'ensemble des organes, 9,542, 8,820, 9,675 et 8,320.

En injectant à des grenouilles des solutions aqueuses d'un même poids, 0gr05 de ces divers extraits, nous constatons, dans les mêmes conditions expérimentales, une augmentation dans le nombre des battements du cœur puis une diminution. Cette dernière peut aller jusqu'à zéro quand le poids de l'extrait injecté est de beaucoup supérieur au précédent. Le cœur alors s'arrête en systole comme à la suite de l'injection de coronilline pure.

Il s'ensuit donc que tous ces organes contiennent le même principe toxique. Or, comme les feuilles et tiges de C. emerus, se comportent d'une manière analogue à celles du C. scorpioïdes et varia, et que les graines de cette espèce ne produisent aucun effet, c'est à la présence de la coronilline dans ces organes qu'il faut attribuer leur effet purgatif.

L'emploi du Séné bâtard se trouve donc justifié par la présence, dans les feuilles, de petites quantités de coronilline.

TROISIÈME PARTIE.

Étude thérapeutique.

I. Observations des Professeurs Spillmann et Haushalter.

M. le Dr Haushalter, ancien chef de clinique, actuellement agrégé à la faculté de médecine de Nancy, frappé comme nous de l'influence du principe actif de la coronilline sur la contractilité du cœur et la pression sanguine, a bien voulu, sur notre demande, entreprendre, dans le service de M. le professeur Spillmann, de nouvelles recherches sur l'action thérapeutique de cette substance.

En 1886 déjà, M. le Dr Cardot, dans sa thèse inaugurale, avait étudié ses effets, chez quatre sujets atteints d'affection cardiaque.

Dans ces quatre cas, qui concernaient des malades en état d'asystolie plus ou moins prononcée, M. Cardot donna l'extrait de coronille à des doses variant entre 0gr40 et 1gr10.

Il remarqua constamment une augmentation de la diurèse, une diminution de l'œdème et de l'oppression, mais chaque fois aussi de la diarrhée et des vomissements; dans deux cas même, il se produisit après l'injection du médicament des vertiges, de la dilatation des pupilles et des fourmillements dans les membres. Pour éviter ces phénomènes nerveux il conseille de ne pas dépasser la dose de 1gr10 d'extrait.

En se basant sur ces premières données, sur celles de nos expériences effectuées sur les lapins et les chiens, dont il est question dans le chapitre précédent, ainsi que sur ses recherches personnelles au lit du malade, M. Haushalter reconnut que l'extrait de coronille ne commençait à être efficace qu'à la dose de 0gr40 à 0gr50 environ et la coronilline, à celle de 0,20 à 0,30. Dépassant graduellement cette dose il arrive à obtenir le maximum d'effet avec 1gr50 d'extrait et 0gr60 de coronilline, sans avoir du reste à constater les accidents nerveux signalés par M. Cardot.

L'extrait ainsi que son principe actif, la coronilline, furent administrés soit sous forme pilulaire, soit en cachets, soit le plus souvent en potion.

Ils furent prescrits à des malades atteints pour une cause ou une autre d'asystolie à divers degrés, dans 9 cas on a donné l'extrait de coronillo, à la dose supposée active; la coronilline dans 8 cas.

Sur ces 17 cas, le principe amer a le plus fréquement atténué d'une manière efficace les symptômes de l'asystolie; quelquefois il n'a

produit qu'une amélioration minime, mais sept fois son effet thérapeutique a été nul.

Nous empruntons à la « Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie » (Nos 23 et 24), 1889, 17 observations qui font l'objet de ce travail.

Les 8 premières se rapportent à des sujets dont l'état de santé a été sensiblement amélioré.

OBSERVATION I. *Myocardite granulo-graisseuse d'origine alcoolique.* Homme, cinquante-deux ans, commissionnaire, alcoolique; myocardite granulo-graisseuse : bruits du cœur sourds, chocs diffus, pouls petit, mou, régulier, œdème des membres inférieurs, urines rares.

Le 6 février. Urines, 200 centimètres cubes. Coronilline, 15 ctgr.

Le 7. Urines, 800 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 8. Urines, 1000 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 9. Urines, 2000 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Dès lors, l'œdème disparaît, le pouls est renforcé, les urines se maintiennent entre 1500 et 2000 cc. et le malade sort considérablement amélioré.

OBSERVATION II. *Insuffisance mitrale avec rétrécissement.* Homme, 34 ans, voiturier, a subi il y a trois ans une atteinte de rhumatisme articulaire aigu; entré à l'hôpital le 11 novembre 1887 avec les symptômes d'une insuffisance mitrale avec rétrécissement imparfaitement compensés; à plusieurs reprises il est soumis au traitement par la digitale.

En avril 1888, étant en asystolie avec cyanose, œdème des membres inférieurs, congestion pulmonaire, pouls petit mais régulier, urines rares (500-600 cc); on lui administre de l'extrait de coronille en potion à la dose de 30,50 et 80 centigrammes, la respiration devient plus facile, les urines augmentent (2000 cc.).

Le 22 février 1889. Orthopnée, cyanose, dilatation des veines du cou, œdème pulmonaire, congestion hépatique, pouls filiforme et régulier; urines rares, 800 cc. Coronilline, 15 cgr.

Le 24. Urines, 2000 cc. Le malade se trouve mieux, dort bien la nuit, a eu un peu de diarrhée à la suite de sa potion. Coronilline, 15 centigrammes.

Le 25. Urines, 1500 cc. Le chiffre des urines se maintient pendant deux jours aux environs de 1500 cc., puis il tombe à 800-1500 cc.; les symptômes de stase veineuse, légèrement amendés par la coronilline, reparaissent.

Le 9 mars. Orthopnée, cyanose, pouls filiforme, œdème; urines, 800 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 10. Urines, 1500 cc.; l'œdème a peu diminué; le malade a eu dix selles diarrhéiques. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 11. Urines, 1500 cc., mêmes symptômes.

Le 20. Une nouvelle potion, avec 50 cc. de coroniline est administrée; elle reste sans effet, comme au reste la digitale, qui est prescrite quelques jours après.

OBSERVATION III. *Myocardite. Hypertrophie du cœur. Artério-sclérose généralisée.* Homme, soixante ans, artério-scléreux, arthritique, alcoolique, atteint d'hypertrophie du cœur, entre le 28 janvier avec les symptômes de dégénérescence graisseuse du myocarde; pouls lent, régulier, œdème, cyanose, dilatation des veines au cou, bruits du cœur sourds, état de subdélire, urines foncées et sédimenteuses, 1000 cc.

Le 1es mars. Urines, 1000 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 2. Urines, 3000 cc. Le malade respire mieux. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 3. Urines, 2000 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 4. Urines, 1200 cc.

Le 5. Urines, 1500 cc. Coronilline, 30 centigrammes. Durant l'administration de la coronilline, la dyspnée a un peu diminué, mais l'œdème et la cyanose ne sont guère modifiés.

Jusqu'au 9 mars, les urines se maintiennent aux environs de 1200 cc.

Le 9. Urines, 1200 cc. Coronilline, 30 centigrammes.

Le 10. Urines, 1800 cc. Coronilline, 50 centigrammes.

Le 12. Urines, 2600 cc.

La coronilline est supprimée.

L'œdème restant toujours le même, et le malade se plaignant de dyspnée et d'insomnie, on prescrit les 13, 14 et 15 une potion avec 50 centigrammes d'herbe de digitale; en trois jours, les urines tombent à 800 cc., pour remonter le 16 et le 17, à 2400 cc., en même temps que l'œdème diminue un peu.

Les 18, 19. Les urines retombent au chiffre de 1000 cc., l'œdème augmente; la cyanose, la stase pulmonaire augmentent.

Après l'administration de la coronilline à la dose de 0gr50 pendant plusieurs jours, les urines remontent successivement à 2000, 2600, 3200 cc.

Le pouls est régulier, assez ample, mais l'œdème persiste avec la dyspnée, l'insomnie et le subdélire.

OBSERVATION IV. *Myocardite granulo-graisseuse alcoolique.* Homme, cinquante-neuf ans, voiturier, alcoolique, entre à l'hôpital le

12 novembre 1887 en état d'asystolie; jusqu'en avril 1888, son état est amélioré plusieurs fois par la digitale et le strophantus.

Le 12 avril le malade étant en état complet d'asystolie, on administre une potion avec 2 centigr. d'extrait de coronille; du 12 au 29 avril, la coronilline est administrée à des doses variant de 2 à 10 centigr., sans qu'il y ait amélioration notable; tout au plus, le malade prétend-il, après avoir pris le médicament, respirer un peu mieux.

Le 20. Extrait de coronille, 50 centigrammes.

Le 30. Le malade a dormi un peu mieux, la respiration est plus facile, mais l'œdème persiste, le pouls est irrégulier, les urines toujours rares. 500 centimètres cubes. Extrait de coronille, 80 centigrammes.

Le 1er mai. Pas de dyspnée; pouls plus régulier, égal, œdème un peu moindre. Urines, 1000 cc.

Les 3, 4, 5. Le malade prend 1 gramme d'extrait de coronille; la respiration est plus facile, les urines assez abondantes, 1000-1200 cc., le pouls plus régulier; mais l'œdème et la cyanose persistent en grande partie.

Le malade succombe bientôt dans un accès d'asystolie sur lequel les médicaments cardiaques n'ont plus aucun effet.

OBSERVATION V. *Insuffisance mitrale avec rétrécissement.* Homme, 37 ans, sujet à des bronchites et à de l'oppression depuis plusieurs années, entré en février 1888 avec symptômes d'asystolie, liés à une insuffisance mitrale avec rétrécissement; à plusieurs reprises son état est amélioré par la digitale ou le strophantus.

Le 16 avril. Le malade étant cyanosé, œdémateux, en orthopnée, avec pouls filiforme, presque incomptable, on prescrit une potion avec 2 centigr. d'extrait de coronille, qui est vomie presque immédiatement.

On continue néanmoins le médicament du 17 au 30 en augmentant les doses (10, 50 et même 80 centigr.) et l'on signale quelques symptômes d'amélioration : les urines sont augmentées, la respiration moins difficile le pouls assez régulier, mais l'œdème toujours persistant.

Le malade succombe enfin dans les premiers jours du mois d'août dans une recrudescence d'asystolie.

OBSERVATION VI. *Hypertrophie du cœur. Myocardite.* Femme de 52 ans, entrée le 21 juin 1888. Dyspnée d'effort depuis quelques années; depuis six mois, œdème des membres inférieurs. A son entrée : Orthopnée, cyanose, dilatation des veines du cou, œdème des membres inférieurs, pouls petit, irrégulier, inégal, bruits du cœur sourds, hypertrophie du cœur gauche, dédoublement du premier bruit, insomnie.

Les urines, d'abord rares (500 cc.) augmentent sous l'influence de l'extrait de coronille. L'œdème diminue et la dyspnée; mais quelques jours plus tard les mêmes symptômes reparaissent.

On prescrit alors 50 centigr. de digitale : de là une amélioration passagère avec augmentation de la diurèse, 1250 cc.

Les symptômes d'asystolie reparaissent le 6 août. Après une nouvelle prescription de 1 gr. 50 d'extrait de coronille, on ne constate aucune amélioration.

La malade succombe le 12.

OBSERVATION VII. *Insuffisance mitrale.* Homme, 57 ans, entre le 2 juillet 1888 avec les symptômes suivants, remontant à un mois : cyanose, congestion du foie, dilatation des veines du cou, œdème, pouls irrégulier, inégal; urines rares, 500 cc. Souffle systolique mitral. Extrait de coronille, 1 gr.

Le 3 juillet, la cyanose est un peu moindre, le volume des urines s'élève à 1000 cc. On continue le médicament pour provoquer la diurèse (1250 à 1500 cc.); mais comme la dyspnée persiste, on administre 0gr40 de digitale. Il ne se produit néanmoins aucune amélioration et le malade succombe le 20.

OBSERVATION VIII. *Myocardite. Artério-sclérose généralisée.* Homme, 79 ans, asystolie depuis quatre mois. Entré à l'hôpital en avril 1884, œdème, dilatation des veines du cou, pouls petit, irrégulier, choc du cœur diffus, bruits sourds, dyspnée, urines rares.

Le 24 avril. 25 centigr. d'extrait de coronille.

Le 25. Même état de l'asystolie, 25 centigr. de coronille. L'asystolie s'aggravant toujours, on prescrit 30 centigr. de digitale, le pouls se régularise, l'œdème disparaît, la diurèse atteint 4 litres.

Sorti de l'hôpital, le malade y rentre en asystolie le 11 juillet, avec un pouls filiforme, de la congestion du foie, des urines très rares, 300 cc.

Le 12 juillet. Extrait de coronille, 1 gr.

Le 13. Urines, 2500 cc. Pouls plus ample, plus régulier, moins de dyspnée. Extrait de coronille, 1 gr. 50.

Le 14. Urines, 2500 cc. Extrait de coronille, 1gr50.

Le 15. Urines, 2000 cc. Extrait de coronille. 1gr50.

Le 16. Urines, 4000 cc. Extrait de coronille, 1gr50.

Le 17. L'œdème a presque complètement disparu. Le pouls est plus régulier et ample, le malade dort la nuit et respire mieux. Un peu de diarrhée.



Les 17, 18, 19, 20, 21, 22. On supprime la coronille, les urines tombent à 1000-1500 cc.; l'œdème, la dyspnée, reparaissent avec l'irrégularité accentuée du pouls.

Le 23. Extrait de coronille, 1 gr.

Le 24. Urines, 3000 cc. L'œdème diminue, le pouls se ralentit, la dyspnée diminue. Extrait de coronille, 1gr70.

Le 25. Urines, 2200 cc. Extrait de coronille, 1gr50.

Les jours suivants, la coronille est supprimée, la diurèse diminue, les signes de l'asystolie reparaissent.

Le 30. Extrait de coronille, 1gr70.

Le 31. Urines, 300 cc. L'œdème diminue: le pouls se ralentit (de 110 à 80). Extrait de coronille, 1gr70.

Le 1er août. Urines, 2250 cc. Extrait de coronille, 1gr70.

Le 2. Urines, 2500 cc.

Le malade quitte l'hôpital et est perdu de vue.

Dans les deux observations suivantes, la coronille n'a eu qu'un effet insignifiant.

OBSERVATION IX. *Emphysème, dilatation du cœur droit.* Homme, quarante-huit ans, emphysémateux et atteint de bronchite chronique, présente les signes d'une dilatation du cœur droit, cyanose, œdème léger des membres inférieurs, dyspnée, urines rares, 500 cc.; pouls régulier, petit.

Après l'administration de 30 centigrammes de coronilline à plusieurs reprises, le volume des urines s'élève à 1000 cc.

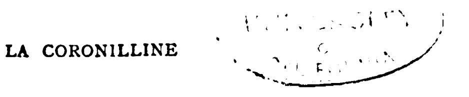
Cependant la dyspnée, la cyanose, l'œdème persistent, mais à un état peut-être un peu moindre qu'avant l'administration de la coronilline.

OBSERVATION X. *Myocardite, asystolie.* Femme, soixante-quatre ans, entrée le 23 juillet 1888. Atteinte de rhumatisme articulaire, remonmontant à dix ans, elle est sujette à des palpitations. Depuis un mois, asystolie, cyanose, orthopnée, pouls petit, dépressible; bruits du cœur sourds, irréguliers.

L'emploi de l'extrait de coronille d'abord à la dose de 1 gr. puis de 1,50 ne produit pas d'effet. Il est vrai de dire que 40 centigrammes de digitale se trouvent dans le même cas.

Voici enfin les observations des malades auxquels la coronille n'a apporté aucun soulagement.





OBSERVATION XI. *Myocardite, asystolie.* Femme, soixante-dix ans, entrée le 9 mai 1888, éprouve de la dyspnée depuis deux ans. A son entrée, la malade présente l'aspect de la cachexie cardiaque; œdème des membres inférieurs, dilatation des veines du cou, cyanose, pouls petit, irrégulier, dépressible, pas d'hypertrophie du cœur; bruits sourds, précipités; urines rares, sédimenteuses.

Les 12, 15 et 16 mai, la malade prend une potion avec 1 gramme d'extrait de coronille. Pas d'amélioration, la malade succombe.

OBSERVATION XII. *Insuffisance mitrale.* Femme, vingt-sept ans, sujette à des palpitations depuis cinq à six ans. Étant enceinte de huit mois, il y a quatre mois, a commencé à avoir de l'œdème des membres inférieurs; en asystolie depuis deux mois.

Entrée à l'hôpital le 11 avril 1888. Orthopnée, pouls petit, filiforme, irrégulier, œdème généralisé; congestion de foie, souffle systolique mitral. Urines rares et foncées, 500 cc.

Le 2 août on prescrit 1 gr. d'extrait de coronille; il est vomi une demi-heure après et l'état d'asystolie ne change pas. L'administration du même médicament, à la même dose, pendant quatre jours consécutifs, n'apporte aucune amélioration. La digitale aussi à la dose de 40 ctgr. est sans effet. La malade enfin succombe au bout de 15 jours.

OBSERVATION XIII. *Insuffisance mitrale. Asystolie.* Homme, 52 ans, marcaire; insuffisance mitrale, œdème généralisé depuis un an, entre à l'hôpital en septembre 1888, avec œdème des membres inférieurs, urines rares, dilatation des veines du cou, cyanose; souffle systolique mitral à la pointe, hypertrophie du cœur gauche, athérome artériel, pouls irrégulier et inégal, est soumis au traitement par la digitale.

En novembre, accès nouveau d'asystolie.

On prescrit 20 à 30 centigr. d'extrait de coronille pendant plusieurs jours, mais sans effet utile.

OBSERVATION XIV. *Insuffisance mitrale, asystolie prononcée.* Homme, 52 ans, maçon, présentant les symptômes d'une insuffisance mitrale non compensée; pouls petit, irrégulier, œdème pulmonaire, œdème des membres inférieurs, cyanose, etc.; urines rares, 800 cc. Prend les 6, 7, 8, 9 février 1889, de 15 à 30 centigr. de coronille chaque fois; les symptômes restent les mêmes, la diurèse n'augmente pas. Ultérieurement les symptômes de l'asystolie sont notablement amendés par le strophantus et la digitale.



OBSERVATION XV. *Pneumonie chronique, dilatation du cœur droit.* Femme, 50 ans, symptômes consécutifs à une dilatation passive du cœur, résultant d'une pneumonie chronique.

Le 8 février, 1 an après l'apparition des premiers symptômes de dilatation du cœur, œdème généralisé, urines rares, 150 cc.; dilatation des veines du cou; pouls irrégulier, filiforme, état comateux.

Deux potions, avec 30 et 50 centigr. de coronilline, n'ont aucune action sur la circulation, non plus que la digitale, le strophantus et la caféine; et la malade succombe en asystolie.

OBSERVATION XVI. *Insuffisance mitrale, asystolie, cachexie cardiaque.* Homme, 51 ans, ayant subi, il y a cinq ans, une atteinte de rhumatisme articulaire aigu; entre le 22 mars 1889, avec les symptômes d'une insuffisance mitrale non compensée, cyanose, dilatation des veines du cou, œdème, urines rares, 250 cc., congestion du foie, orthopnée, pouls petit, régulier, dépressible, insomnie.

On prescrit pendant plusieurs jours consécutifs de la coronilline à la dose de 30 et de 60 centigr. Aucune amélioration ne s'étant produite, on fait usage de digitale et de strophantus qui n'agissent pas davantage.

OBSERVATION XVII. *Obésité, surcharge graisseuse du cœur.* Femme, cinquante ans, très obèse, entre en octobre 1888 avec les symptômes de dégénérescence graisseuse du myocarde, cyanose légère des lèvres, œdème léger au niveau des malléoles, dyspnée, bruits du cœur sourds, pouls régulier, égal, mou.

La coronilline administrée pendant plusieurs jours ne produisent aucune amélioration. Plus tard, l'emploi de 60 gr. provoque des vomissements et de la diarrhée.

Une analyse rapide des cas dans lesquels fut administrée la coronille fera ressortir, mieux que le résumé des observations, quelle fut l'influence du médicament.

1. *Analyse des cas dans lesquels la coronille eut une action utile.*

Sur les huit cas où la coronille eut une action utile, cinq fois elle fut donnée sous forme d'extrait, trois fois sous forme de coronilline; le nombre des cas sur lesquels nous avons expérimenté, est loin d'être assez élevé pour que nous ayons le droit de conclure que la coronilline est moins efficace que l'extrait alcoolique.

Dans tous les cas, les malades étaient à un degré assez avancé d'asystolie; cinq fois cette asystolie était le fait d'une dégénérescence du cœur combinée à une altération des vaisseaux, trois fois elle résultait d'une insuffisance mitrale dont la compensation était rompue.

Le médicament était administré en général trois ou quatre jours de suite; dans la plupart des cas, il fut répété chez le même malade une série de fois à des intervalles plus ou moins éloignés.

Le maximum de l'effet utile se produisit en général de vingt-quatre à trente-six heures après l'administration de la première dose; les doses ultérieures ne servaient qu'à maintenir cet effet, sans du reste l'augmenter beaucoup; en général vingt-quatre heures après la dernière dose le malade retombait dans l'état où il se trouvait avant l'administration du médicament; une seule fois (Obs. I) dans un cas où il s'agissait d'une première atteinte légère d'asystolie chez un alcoolisé athéromateux, l'amélioration fut persistante et définitive après quatre doses de coronilline. De ces faits il ressort que le principe actif ne s'accumule pas dans l'organisme.

Quant à l'effet utile, pour l'apprécier à sa juste valeur, nous passerons rapidement en revue l'action de la coronille sur le pouls, la diurèse, les hydropisies, la dyspnée.

Pouls. Les courbes du chiffre des pulsations et les tracés sphygmographiques du pouls, pris avant et après l'administration de la coronille, nous ont montré que cette substance n'a eu, dans les cas où nous l'avons donnée, qu'une influence peu accentuée sur le chiffre des pulsations ou le rythme du pouls. Dans aucun des cas observés, un pouls très irrégulier n'a été complètement régularisé par la coronille. Plusieurs fois il fut simplement moins irrégulier après son administration; quant au chiffre des pulsations par minute, dans certains cas, il ne sembla nullement modifié pendant l'administration de la coronille, d'autres fois il fut supérieur et d'autres fois inférieur à ce qu'il était avant.

Diurèse. L'effet le plus net produit par la coronille fut certainement l'augmentation de la quantité des urines; de vingt-quatre à trente-six heures après l'administration de la première dose, le chiffre des urines atteignait son maximum; en général, durant tout le temps de l'administration du médicament, ce chiffre se maintient au taux de 2 litres à 2 litres et demi, pour diminuer aussitôt que le médicament était suspendu; dans deux cas, les urines arrivèrent au chiffre de 3 à 4 litres

Hydropisies. Les hydropisies, la cyanose, les dilatations veineuses, sauf dans l'observation I, n'ont jamais disparu complètement sous l'influence de la coronille; en général, ces symptômes étaient simplement amendés pendant l'action du médicament.

Dyspnée. La dyspnée et l'insomnie dans quelques cas subissaient pendant l'administration du médicament un moment de répit.

En somme, l'effet utile de la coronille, dans les huit cas où il fut obtenu, se résume dans une diminution des œdèmes, une augmentation de la diurèse, une sensation subjective de bien-être relatif, résultant surtout d'une dyspnée moindre, tous effets provenant de l'accroissement passager de la tension sanguine, conséquence de l'action du principe actif de la coronille sur le muscle cardiaque.

Mais, pour juger de la valeur réelle de la coronille, en tant que médicament cardiaque, il serait utile de pouvoir comparer ses effets, dans les mêmes cas, à ceux d'un autre médicament cardiaque bien connu, tel que la digitale. Comme nous l'ont démontré nos observations, dans les cas où la coronille avait une action utile, la digitale était capable de produire à la même période une amélioration sensible; il ne nous a pas semblé que dans ces cas l'effet de la digitale fût notablement supérieur à celui de la coronille. Dans la plupart des cas, il arriva un moment où la coronille perdait son effet utile sur les symptômes de l'asystolie; à la même période, la digitale restait tout aussi inefficace. Nous devons ajouter que nous n'attachons pas grande valeur à la comparaison entre le degré d'action de la digitale et celui de la coronille, telle que nos observations nous ont permis de le faire; car les malades sur lesquels nous avons expérimenté, étaient tous plus ou moins en état de cachexie cardiaque, et leur myocarde dégénéré n'était plus guère en état de répondre bien énergiquement à aucun des excitants de la contractilité.

2. *Analyse des cas où l'action de la coronille fut minime.*

Chez les malades, auxquels ont trait les observations IX et X, la coronilline dans un cas, l'extrait de coronille dans l'autre, n'ont amené qu'une amélioration insignifiante; dans l'observation X, en particulier, après l'administration de 1 gr. de coronille, l'œdème diminua un peu, le pouls devint plus ample, la dyspnée s'amenda, mais cette amélioration fut tout passagère et ne se reproduisit pas avec la seconde dose du médicament; la digitale donnée trois jours de suite, ne provoqua également qu'une amélioration insignifiante et de courte durée.

3. *Analyse des cas dans lesquels la coronille n'eut aucun effet.*

Dans sept cas la coronille ne produisit aucune amélioration de l'asystolie; dans quatre de ces cas la digitale était tout aussi impuissante; dans un cas, la digitale et le strophantus amendèrent des accès d'asystolie sur lesquels la coronille n'avait eu aucun effet; dans les deux autres cas, les malades étant arrivés à la dernière période de la cachexie, la digitale ne fut pas essayée.

En terminant, nous ne pouvons manquer de signaler les inconvénients que présente l'administration de la coronilline :

1° la grande amertume;

2° l'état nauséeux et quelquefois les vomissements qu'elle provoque et par conséquent le rejet en partie du médicament après son ingestion, ainsi qu'une diarrhée séreuse qui, dans quelques cas, peut être très abondante;

3° la modification qu'elle provoque dans le tube digestif, modification démontrée par ce fait que les doses qui seraient mortelles quand on les introduit dans le sang, sont sans effet après ingestion par voie stomacale.

Pour y remédier en ce qui concerne l'amertume excessive de la substance, on peut l'administrer en cachets, ou sous forme de potion édulcorée; mais les sirops auxquels on l'incorpore ne produisent pas entièrement l'effet voulu. Il n'y a pas lieu d'ailleurs de s'en préoccuper beaucoup, puisque la substance partage cette propriété avec une foule de médicaments et des meilleurs, sans que pour cela on cherche à leur en substituer d'autres.

Les vomissements peuvent être atténués en partie en remplaçant l'ingestion directe par des injections sous-cutanées, mais alors on s'expose à développer un œdème plus ou moins douloureux dans la région où l'injection a été pratiquée.

Quant à la décomposition qu'éprouve la coronilline dans le tube digestif, nous avons cherché à l'éviter en introduisant conjointement avec elle certains composés capables de s'y opposer, mais les essais tentés dans ce sens n'ont pas encore fourni de résultats satisfaisants.

De nouvelles recherches s'imposent donc pour résoudre les problèmes que nous venons de signaler et arriver dans la suite à fournir à la thérapeutique un médicament qui nous paraît destiné à devenir un excellent succédané de la digitale.

En attendant et malgré le nombre relativement restreint d'observations qui ont fait l'objet de cette étude. M. le Dr HAUSHALTER se croit autorisé d'en tirer les conclusions suivantes :

1. La coronilline peut être considérée comme un médicament cardiaque capable de modifier dans un sens favorable un certain nombre de symptômes résultant d'un défaut d'énergie du myocarde.

2. Les effets utiles quand ils se produisent suivent rapidement l'administration du médicament, mais cessent en grande partie quand on vient à le supprimer.

3. Les effets consistent en un accroissement d'amplitude du pouls,



une augmentation de la diurèse, une diminution des œdèmes et un amendement de la dyspnée.

4. La coronilline perd son action dans le cas où la digitale est devenue inefficace, c'est-à-dire dans le cas où le muscle cardiaque est profondément dégénéré.

5. Dans tous les cas où la coronilline est insuffisante, la digitaline l'est également.

6. L'administration de la coronilline est suivie dans quelques cas de vomissements et de diarrhée.

II. Observations du Dr Poulet de Plancher-les-Mines.

Peu de temps après la publication de ce travail, M. le Dr POULET, de Plancher-les-Mines, a présenté à la Société de thérapeutique, le 23 octobre 1891, une série d'observations relatives au traitement d'affections cardiaques par l'emploi de la coronille bigarrée, cette plante si vulgaire que l'on rencontre partout en Franche-Comté et en Lorraine sur les coteaux du calcaire jurassique.

Il prépare avec la plante entière une teinture, au cinquième, en se servant d'alcool à 60°, et l'administre à la dose de 2 à 4 gr. par jour; ou bien encore il réduit les feuilles et les sommités fleuries en poudre qu'il prescrit à la dose de 1 à 2 gr.

Les cas dans lesquels les préparations ont produit les meilleurs effets, sont ceux de tachycardie paroxystique, ainsi qu'on peut le voir ci-dessous.

OBSERVATION I. *Tachycardie paroxystique en coïncidence avec un rétrécissement mitral*. Mme R..., âgée 49 ans, névropathe, parvenue à la ménopause à l'âge de 41 ans, est atteinte de rétrécissement mitral depuis la même époque. Elle présentait, il y a cinq ans, une grande irrégularité dans les battements du cœur qui imitaient le bruit de rape avec léger souffle au premier temps. A la suite de l'emploi de teinture de digitale les symptômes cardiaques s'amendèrent et le rythme du cœur était redevenu normal.

En octobre 1890 des crises angoissantes se manifestèrent tous les soirs, le pouls était filiforme, 200 pulsations par minute, les battements du cœur d'une inégalité et d'une irrégularité remarquables. La pâleur du visage et l'anxiété précordiale très vive faisant pressentir une mort prochaine. Après une nuit affreuse on prescrivit six pilules de poudre de coronilla varia.

A partir de ce jour les crises furent entièrement supprimées, le pouls devint régulier. L'emploi de la préparation continué pendant plusieurs mois, semble avoir assuré la guérison complète de la malade.

OBSERVATION II. *Tachycardie paroxystique accompagnée de violentes douleurs chez un adolescent.* Constant G..., âgé de 14 ans, de constitution faible, appartient à une famille de cardiaques. Il se plaint d'éprouver des palpitations et de ne pouvoir monter sans être essoufflé. Il n'y a pas de bruit de souffle, mais l'impulsion est trop forte et la matité précordiale trop étendue. Depuis huit jours il éprouve des crises nocturnes accompagnées de tachycardie et de violentes douleurs dans les régions précordiales et épigastriques qui lui arrachent des cris de douleur.

On lui prescrit 60 gouttes de teinture de coronilla varia en 3 fois par jour. Dès le premier jour les crises douloureuses cessèrent de se produire. Le remède fut continué pendant huit jours sans accident nouveau. Mais le neuvième jour, le petit malade, en ayant interrompu l'usage, fut en proie, la nuit suivante, aux mêmes accès, qui disparurent le lendemain par la reprise du traitement.

La *Revue générale de thérapeutique* de 1891 publie cinq nouvelles observations du même auteur concluant, comme les précédentes, à l'efficacité du médicament employé.

La première se rapporte à une *hyperhémie broncho-pulmonaire aiguë avec tachycardie, orthopnée angoissante et menace d'asphyxie imminente* dont les symptômes graves ont été conjurés en moins de huit heures par l'administration de 10 grammes de teinture de coronilla varia.

Dans la seconde il s'agit de *phénomènes dyspeptiques et vertigineux, en concommitance avec une cardiopathie au début.* Après l'emploi des alcalins et un traitement eupeptique, sans succès, l'administration de la coronille, sous forme de teinture à la dose de 4 grammes par jour, a fait merveille. Au bout de peu de temps, en effet, les vertiges ont complètement disparu, la gêne des mouvements du cou et la douleur de la nuque se sont dissipées, ainsi que les phénomènes dyspeptiques et les irrégularités si prononcées de la circulation.

L'observation III porte comme titre : *accidents cérébraux persistants dus à une insolation probable et compliqués de troubles gastriques et de désordres circulatoires.* C'est le cas d'un homme de 35 ans d'un tempérament nervoso-sanguin qui, après avoir exécuté en plein soleil un travail auquel il n'était pas habitué, a éprouvé, en rentrant chez lui, des vertiges, un malaise général avec perversion prononcée des sens. Le lendemain



sont survenus une forte céphalalgie frontale, des vomissements alimentaires d'abord, bilieux ensuite, des difficultés de la locomotion, des bourdonnements d'oreilles, des irrégularités circulatoires, et notamment une arythmie prononcée du cœur.

Après avoir reçu 3 grammes de teinture de coronilline par jour pendant une semaine, tous les malaises ont disparu et la guérison a été complète.

Un autre cas d'*arythmie avec retentissement sur l'estomac et sur l'encéphale surtout*, qui fait l'objet de l'observation IV, a été, comme le précédent, guéri rapidement à la suite de l'emploi de teinture de coronille.

L'observation V, enfin, se rapporte à un *rétrécissement mitral simultanément doublé d'une insuffisance du même orifice avec érysipèle à répétition*, La digitale, administrée à l'origine, avait amélioré sensiblement les irrégularités du cœur, sans modifier cependant en rien l'état général ni la diathèse érysipélateuse, tandis que la coronille, tout en exerçant une action aussi favorable sur la cardiopathie, a fait justice de la tendance à la reproduction de l'érysipèle. On avait prescrit 4 grammes de teinture par jour, à prendre en 3 fois.

Le Dr Poulet a inséré en outre dans le « Bulletin médical des Vosges » de la même année deux autres observations, se rapportant l'une à un *rétrécissement aortique accompagné de douleurs précordiales et de malaises généraux*, l'autre à un *rétrécissement mitral avec signes de tuberculisation pulmonaire*. Les malades porteurs de ces affections ont été considérablement soulagés à la suite de l'administration de la coronilline sous forme de teinture à la dose de 3 grammes par jour.

L'auteur fait remarquer que, parmi les phénomènes cardiaques, la coronille agit surtout sur l'éréthisme qu'elle apaise et sur la force d'impulsion qu'elle diminue non moins promptement. Elle ne peut donc être comparée exactement à la digitale, puisqu'elle agit plutôt comme ralentisseur que comme régulateur.

Elle convient principalement aux malades débilités, névropathiques, de faible complexion ou affaiblis par une cause quelconque, auxquels la digitale nuirait, en aggravant la dépression ou en troublant les fonctions digestives, que la coronille favorise, au contraire, et rétablit même quand elles sont altérées.

III. Observations du Dr Ledoux de Besançon.

La « Revue médicale de la Franche-Comté » à la date du 3 mars 1892, relate deux nouveaux cas de guérison de tachycardie après l'emploi de la coronille. Ces observations sont dues à M. le Dr Ledoux, de Besançon.



La première se rapporte à un jeune homme de 16 ans qui avait grandi d'une façon exceptionnelle et rapide ; son cœur s'étant hypertrophié considérablement, il éprouve au moindre effort ou à la suite d'une marche un peu accélérée, des crises d'oppression inquiétantes. Sous l'influence de la teinture de coronille, le nombre de pulsations a subi une diminution notable et la circulation s'est régularisée.

Chez une jeune fille de 12 ans, atteinte d'hypertrophie du cœur, avec un léger degré d'insuffisance mitrale, on a constaté les mêmes avantages par l'emploi de la coronille.

IV. Observations du Dr Hochhalt de Budapest.

Tout récemment, enfin, le Dr Hochhalt (1), de Budapest, a publié un certain nombre de cas favorables à l'emploi thérapeutique de la coronilline.

Il se sert de 15 à 20 gouttes d'une teinture de C. scorpioïdes au 1/10. Dans ces conditions, il n'a jamais eu à signaler d'effets fâcheux, ni surtout de symptômes dyspeptiques. Bien au contraire, chez tous les malades l'appétit était sans cesse stimulé, même à la suite de l'administration de la substance pendant une quinzaine de jours sans interruption.

C'est surtout dans des cas de phtisie à fièvre continue que le nouveau médicament soit seul, soit associé à de la quinine, produit d'excellents effets. La fréquence du pouls est sans cesse diminuée et — dans le début de l'affection — la fièvre pour ainsi dire enrayée. La coronille peut donc, dans ce genre d'affections, être considérée comme un précieux succédané de la digitale.

V. Comparaison des résultats obtenus.

En comparant maintenant les observations des Drs Poulet, Ledoux et Hochhalt, où il est question de l'emploi de Coronilla varia et scorpioïdes sous diverses formes médicamenteuses, à celles des professeurs Spillmann et Haushalter, qui ont fait usage de l'extrait de Coronilla corpioïdes ou de la coronilline provenant de ses graines, on ne peut s'empêcher de constater la plus grande analogie des effets produits. Cette similitude au point de vue thérapeutique indique donc bien nettement l'action d'un seul et même principe actif et concorde entièrement avec nos expériences de laboratoire, car les graines de Coronilla varia, soumises au même

(1) *Allg. Wien. med. Zeitung*, 13 Dec. 1892.



traitement que celles de C. scorpioïdes, fournissent une coronilline absolument identique dans les deux cas.

Cette coronilline, extraite de la coronilline bigarée, existe en outre dans les autres graines, ainsi que dans les feuilles et les tiges de toutes les espèces que nous avons examinées, y compris celles de C. emerus. Ce dernier fait nous paraît d'autant plus intéressant à signaler qu'on ne trouve pas trace de coronilline dans la graine de cette espèce; on peut, en effet, injecter impunément à des grenouilles ou à des cobayes plusieurs centimètres cubes de solutions concentrées d'extrait de ces graines sans que les battements du cœur soient modifiés comme nombre ou comme amplitude; le composé amer paraît donc se détruire ou tout au moins se transformer avant d'arriver dans la feuille carpellaire. La présence de Coronilline dans les feuilles de C. emerus justifie donc l'usage que l'on faisait autrefois des feuilles de cet arbrisseau et le nom de Sené bâtard qu'on lui donne encore actuellement. En se reportant d'ailleurs aux observations du Dr HAUSHALTER on peut constater que, prise à des doses plus ou moins élevées, la coronilline produit une action très marquée sur le tube digestif.

Nos expériences physiologiques sur les grenouilles, avec les feuilles et tiges herbacées, prouvent en outre, que la coronilline n'est pas répandue d'une façon uniforme dans les diverses espèces, puisque, pour arriver à une diminution des battements du cœur, sous l'influence de C. emerus, il est nécessaire de faire usage d'une dose d'extrait beaucoup plus considérable qu'en se servant de C. varia, C. scorpioïdes ou C. glauca.

Nous ferons remarquer, comme conséquence de ce fait, que les feuilles de ces dernières espèces pourraient servir de purgatif aussi aisément, sinon mieux que celles de la coronille des jardins. Les feuilles de C. pentaphylla, C. minima, C. vaginalis partagent également ces propriétés en raison de leur teneur en coronilline. Si leur usage, à ce dernier point de vue, est resté ignoré, — car aucune flore n'en fait mention, — c'est que les botanistes n'avaient été frappés jusqu'alors que par les caractères extérieurs de ces plantes, sans se préoccuper de leurs propriétés organoleptiques.

VI. Résumé et conclusions.

La première partie de ce travail consacrée à l'analyse chimique du genre Coronilla nous révèle dans les graines, les feuilles et les tiges de la plupart de ses espèces, la présence d'un toxique du cœur très énergique. Cette substance constituée par un glucoside et désignée par



nous sous le nom de coronilline existe dans les divers organes en quantités variables; elle fait entièrement défaut dans la graine de C. emerus, appelé communément sené bâtard ou faux baguenaudier.

Dans la seconde partie, nous nous sommes occupé de l'examen physiologique de ce glucoside, et de ses effets produits chez diverses espèces animales en modifiant les procédés opératoires.

La troisième enfin, comprend les études entreprises sur notre demande, dans les services cliniques de l'hôpital de Nancy auxquelles sont venu s'ajouter d'autres observations, publiées dans des revues périodiques.

Si les résultats obtenus jusqu'à présent ne sont pas encore assez nombreux ni assez probants pour permettre à la coronilline de prendre rang d'une manière définitive dans l'arsenal thérapeutique, ils nous paraissent du moins suffisamment encourageants pour tenter les praticiens à entrer dans une voie nouvelle de recherches, afin de tirer de l'oubli une plante aussi précieuse peut-être et aussi utile que la digitale dans le traitement des affections du cœur.

Table des Matières.

DEUXIÈME PARTIE.

Étude physiologique.

TROISIÈME PARTIE.

Étude thérapeutique.

---

9. Sur la disparition de la toxine diphtérique injectée dans le sang

PAR

O. DE CROLY.

Les expériences que nous rapportons dans ce travail ont pour but de résoudre les questions suivantes :

1° La toxine diphtérique portée directement dans le courant circulatoire disparaît-elle de celui-ci et au bout de combien de temps ?

2° Existe-t-il dans le sang, pendant la période d'empoisonnement apparent, un produit toxique exerçant sur les animaux une action immédiate ou quelconque?

Nous avons, dans ce but, administré au lapin, par voie intravasculaire, des quantités croissantes de toxine, puis, à des intervalles de plus en plus longs, nous avons transfusé le sang de l'animal à un second lapin.

Toutes les injections ont été faites dans la veine marginale de l'oreille.

De plus, pour éviter chez le second lapin une pléthore trop considérable, nous avons choisi comme animaux à injecter (lapin injecté) des individus jeunes du poids de 800 à 1200 grammes; ceux au contraire, qui devaient recevoir le sang transfusé (lapin tranfusé) pesaient plus de 2 kilogrammes.

Après avoir essayé la transfusion péritonéale (1) et utilisé un dispositif permettant de mesurer la quantité de liquide passée d'un animal

(1) Cette transfusion présente des garanties suffisantes d'absorption rapide comme l'ont démontré les expériences de SOUTHGATE : Centralblatt f. Physiolog., 6 Oct., 1894, Heft 14.

à l'autre, nous nous sommes arrêté à la méthode la plus primitive, la plus simple et en même temps, d'après nous, la plus démonstrative.

Un tube de verre contenant de la solution physiologique, muni des raccords et pinces nécessaires, unit la carotide du lapin injecté à la veine jugulaire de l'animal à transfuser; un second tube est relié à la veine jugulaire du lapin injecté et permet de lui infuser une certaine quantité de liquide physiologique contenu dans une burette graduée et porté à la température de 35—40°.

Pour opérer la transfusion, il suffit de lever la pince qui ferme le tube de communication entre les deux animaux.

Dès qu'apparaissent les convulsions de l'anémie aigue, nous levons la pince du tube en rapport avec le réservoir de la solution physiologique : en élevant plus ou moins la burette graduée nous faisons pénétrer le liquide dans la veine à raison d'environ 10 cc. par minute; nous pratiquons simultanément des compressions répétées sur l'abdomen et sur le thorax dans le but de vider aussi complètement que possible l'appareil circulatoire : nous voyons alors le liquide sanguin qui passe au travers du tube de verre s'éclaircir peu à peu.

L'injection de solution physiologique est ainsi prolongée jusqu'à ce que le cœur cesse de battre et même une à deux minutes après que les battements ne sont plus perçus.

Voici du reste les avantages que présente ce soi-disant lavage des vaisseaux : l'animal reste plus longtemps en vie (1); le cœur continuant ainsi à mouvoir le liquide que contient l'appareil circulatoire détermine lui-même le lavage du sang renfermé dans les divers organes; aussi, au moment de la mort, le liquide qui passe, devenu très pâle, n'est-il plus constitué que par de la solution physiologique légèrement rosée et les organes sont-ils absolument anémiés.

Nous estimons que par ce moyen, nous avons pu, dans la plupart des cas, pousser la transfusion jusqu'au trois-quart de la masse totale du sang; la durée de la transfusion et la coloration du liquide à la fin de l'opération justifient amplement cette évaluation.

Nous en trouvons une nouvelle preuve dans la perte en poids de l'animal injecté et dans l'augmentation parallèle du poids du lapin transfusé.

(1) Par les recherches de Dastre et Loye (Arch. de physiolog. norm. et pathol, 1888, p 93, et 1889, p. 253), confirmées par Knoll (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., Bd XXXVI, 1895, p. 293), nous savons que l'on peut infuser sans provoquer la mort, une quantité relativement considérable de solution physiologique, pourvu qu'on prenne quelques précautions quant à la température et à la rapidité d'injection du liquide.



Pour nos injections nous avons fait usage d'une toxine de l'Institut Pasteur (dans quelques cas d'une toxine de Merck à doses équivalentes) provoquant chez le lapin la mort avec symptômes aigus à la dose de 0,20 cc. par kgr., avec symptômes subaigus à la dose de 0,12 cc. par kgr., avec symptômes chroniques à la dose de 0,06 cc. par kgr.

A. Injections de 1 cc. de toxine.

EXPÉRIENCE I. — 7 mars 1896.

Poids du lapin injecté : 1568 gr.

» transfusé : 2620 gr.

L'injection a lieu à 4 h. 45 m., la transfusion à 4 h. 50 m. c'est-à-dire 5 minutes après.

Durée de la transfusion : dix minutes environ.

Quantité de solution physiologique injectée : 120 cc.

Poids du lapin transfusé après l'opération : 2780 gr.

Le 8 mars, à 9 heures du matin, le poids du lapin transfusé est de 2667 gr., l'animal est sur le flanc; présente de temps en temps des convulsions; l'excitabilité réflexe est fortement exagérée; il pousse des cris prolongés; la respiration est fortement ralentie et superficielle; le cœur bat 50-55 fois par minute.

La mort survient vers 10 heures du matin.

L'autopsie révèle les lésions de l'empoisonnement suraigu : congestion intense des viscères, qui n'a cependant pas envahi les capsules surrénales; les reins sont également peu hyperhémiés, le larynx par contre est fortement injecté, le contenu intestinal est plus fluide que normalement.

Durée de survie : 17 heures.

EXPÉRIENCE II. — 6 mars 1896.

Poids du lapin injecté : 1115 gr.

» transfusé : 2275 gr.

Injection à 12 h. 35 m.

Transfusion à 12 h. 50 m., c'est-à-dire 15 minutes après.

Poids du 1er lapin après la transfusion : 1090 gr.

« 2d » » : 2320 gr.

Quantité de solution physiologique injectée : 100 cc. environ.

Le 7 mars, à 7 1/2 heures de relevée, le poids du lapin transfusé est de 2230 gr., l'animal est sur le flanc; cris, convulsions, respiration ralentie, hypothermie marquée; mort vers 8 heures.

A l'autopsie, nous constatons la congestion caractéristique s'étendant aussi aux capsules surrénales et aux reins; le contenu du gros intestin est assez fluide.

Durée de survie : 31 heures.

EXPÉRIENCE III. — 30 mars 1896.

Poids du lapin injecté au moment de l'injection : 1160 gr.

» transfusé, avant la transfusion : 2140 gr.

Injection à 9 h. 15 m. du matin.

Transfusion à 11 h. 55 m. du matin, soit 2 h. 40 m. après.

Durée de la transfusion : environ dix minutes.

Quantité de solution physiologique injectée : 225 cc.

Poids du 1er lapin après la transfusion : 1200 gr. (l'animal a mangé entre les deux temps de l'expérience).

Poids du 2d lapin après la transfusion : 2235 gr. (une certaine quantité d'urine, évaluée à 40-50 cc., a été évacuée pendant la transfusion).

Le 2 avril, le poids du lapin transfusé est de 1810 gr.

Le 4 avril, » » » 1600 gr.

Le 4 avril, vers midi, l'animal est mourant.

A l'autopsie nous trouvons les lésions de l'intoxication subaigue : dégénérescence graisseuse du foie, néphrite parenchymateuse.

Au niveau de la plaie du cou il y a une légère infection.

Durée de survie : 5 jours.

EXPÉRIENCE IV. — 8 mars 1896.

Poids du lapin injecté : environ 1000 gr.

» transfusé : 2113 gr.

Injection à 1 h. 10 m.

Transfusion à 4 h. 25 m., soit 3 h. 10 m. après.

Quantité de solution injectée : 110 cc.

Après la transfusion le poids du lapin transfusé est de 2215 gr.

Le 10 mars : 2110 gr.

Le 13 » 2017 gr.

Le 17 » 1447 gr. (diarrhée).

Le 18 » 1330 gr., mort le matin.

Autopsie. Foie brun-rouge présentant des traînées blanchâtres à la surface; l'estomac n'offre rien de spécial : il est presque vide; reins congestionnés, augmentés de volume, leur zone corticale est jaunâtre; intestin également congestionné, les matières y contenues sont très liquides.

Durée de survie : 10 jours.

EXPÉRIENCE V. — 8 mars 1896.

Poids du lapin injecté : environ 1000 gr.

» » transfusé, avant la transfusion : 2300 gr.

Injection à 1 h. 15 m.

Transfusion à 5 h. 20 m., soit 4 h. 5 m. après.

Poids du lapin après la transfusion : 2405 gr. (15 gr. de fèces ont été évacués pendant l'opération).

Poids le 10 mars : 2158 gr.

» 13 » 1708 gr.

Mort dans la nuit du 13—14.

Autopsie. Foie rouge violet, 75 gr., consistance peu forte; le rein présente de la congestion; la vessie renferme 30 cc. d'urine acide légèrement albumineuse; la capsule surrénale gauche présente dans la portion supérieure de la couche médullaire une tache rouge brunâtre foncée paraissant représenter des restes d'une suffusion sanguine; rate, peu volumineuse; dans l'intestin les globules fécaux sont très peu consistants et enveloppés de matière muqueuse; les veines coronaires du cœur sont turgescentes, le cœur droit est distendu par le sang; les poumons ne présentent rien de saillant; la trachée est légèrement congestionnée; au niveau de la plaie du cou, aucune infection ne s'est produite et la réunion des bords de la plaie est déjà fort avancée.

Durée de survie : 5 jours et demi.

EXPÉRIENCE VI. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 710 gr.

» » » avant la transfusion : 715 gr.

» » » après » 754 gr. (quelques cc. d'urine ont été évacués).

Poids du lapin transfusé, avant la transfusion : 2405 gr.

» » » après » 2510 gr.

Injection à 7 1/2 heures du matin.

Transfusion à 3 h. 35 m. du soir, soit 8 h. 05 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 160 cc.

Durée de la transfusion, 11 minutes.

Le 15 mars, l'animal est accroupi, les poils hérissés.

Poids le 15 mars : 2254 gr.

» 16 » 2220 »

» 17 » 2145 »

» 19 » 2205 »

» 20 » 1980 »

» 25 » 1660 »

» 31 » 1525 »

» 1 avril : 1380 »

Mort le 1 avril, à 11 h. 30 m. du matin. Quelques jours avant la mort apparaissent les paralysies et contractures des membres : les antérieurs sont fortement fléchis et en adduction, les postérieurs sont également en adduction marquée.

A l'autopsie, on observe des lésions de cachexie, épanchement dans les séreuses, taches laiteuses sur le péricarde viscéral; aspect pâle et dégénéré des organes parenchymateux; l'estomac ne renferme qu'une petite quantité de substance sous forme de bouillie brunâtre.

Pas d'albumine dans l'urine que contient encore la vessie.

Au niveau de la plaie du cou la guérison est complète.

Durée de survie, 17 jours.

EXPÉRIENCE VII. — 8 mars 1896.

Poids du lapin injecté, 1000 – 1200 gr.
» » transfusé : 2390 gr.

Injection à 10 h. 35 m. du matin.

Transfusion à 6 h. 25 m. du soir, soit 8 h. 10 m. après.

Poids du lapin transfusé après la transfusion : 2495 gr.

Survie.

EXPÉRIENCE VIII. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, au moment de l'injection : 845 gr.
» » » avant la transfusion : 855 gr.
» » » après » 850 gr.

Poids du lapin transfusé avant la transfusion : 2470 gr.
» » » après » 2610 gr.

Injection à 7 h. 30 m. du matin.

Transfusion à 5 h. 45 m. du soir, soit 10 h. 15 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 145 cc.

Durée de la transfusion, 11 minutes.

Survie.

EXPÉRIENCE IX. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 940 gr.
» » » après la transfusion : 876 gr.
» » transfusé avant la transfusion : 2368 gr.
» » » après » 2428 gr.

Injection le 12 mars à 7 h. 45 m. du soir.

Transfusion le 13 mars à 9 h. du matin, soit 13 h. 15 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 120 cc.

REMARQUE. Le petit lapin est déjà malade dès 7 h. 30 m. du matin : nous le trouvons à ce moment sur le flanc, présentant des convulsions et de l'hypothermie; la transfusion est donc faite tandis que l'animal injecté présente les symptômes caractéristiques de l'intoxiction.

Le 16 mars, poids du grand lapin : 2100 gr.
Le 17 » » » 1850 gr.
Le 18 » » » 1760 gr.
Mort, le 18 mars vers 4 heures de relevée.

Autopsie. Le foie ne présente rien de spécial; congestion peu marquée des reins et des capsules surrénales; estomac à demirempli d'aliments; splénisation complète du poumon droit et pleurite fibrino-purulente de ce côté; cœur droit fortement dilaté par du sang très foncé.

REMARQUE. L'absence des signes de l'intoxication diphtérique durant la vie comme à l'autopsie d'une part, les lésions pulmonaires graves constatées d'autre part nous autorisent à imputer la mort de l'animal à cette complication.

EXPÉRIENCE X. — 13 mars 1896.
Poids du lapin injecté, avant l'injection : 850 gr.
» avant la transfusion : 835 gr.
» après » 837 gr.
Poids du lapin transfusé, avant » 2391 gr.
» après » 2475 gr.
Injection à 7 1/2 heures du matin.
Transfusion à 7 1/2 heures du matin, soit 12 heures après. (Le petit lapin présentait déjà des symptômes manifestes d'intoxication.)
Quantité de solution physiologique injectée : 105 cc.
Survie.

EXPÉRIENCE XI. — 13 mars 1896.
Poids du lapin injecté, avant l'injection : 965 gr.
» avant la transfusion : 985 gr.
» après » 950 gr.
Poids du lapin transfusé, avant » 2180 gr.
» après » 2290 gr.
Injection le 12 mars, à 8 heures du soir.
Transfusion le 13 avril à 12 1/2 heures du matin, soit 16.30 heures après. (Le petit lapin présentait des symptômes très manifestes d'intoxication.)
Quantité de solution physiologique injectée : 120 cc.
Survie.

EXPÉRIENCE XII. — 24 mars 1896.
Poids du lapin injecté, avant l'injection : 1275 gr.
» avant la transfusion ?
» après la transfusion : 1260 gr. (a mangé entre les deux temps de l'expérience).

Poids du lapin transfusé, avant la transfusion : 2213 gr.

» après » 2290 gr. (a évacué 10 gr. de fèces pendant la transfusion).

Injection le 23 mars à 7,45 heures du soir.

Transfusion le 24 mars à 12 h. 45 m. soit 17 heures après.

Quantité de solution physiologique injectée : 160 cc.

Durée de la transfusion : 10 minutes.

Survie.

B. Injections de 2 cc. de toxine.

EXPÉRIENCE I. — 5 mars 1896.

Poids du lapin injecté : environ 1000 gr.

» transfusé, avant la transfusion : 2670 gr.

» » après » 2790 gr.

Injection le 5 mars à 4,25 h.

Transfusion à 4,55 h., soit une demi heure après.

Quantité de solution physiologique injectée 100 cc.

Le 6 mars à 12,15 h., l'animal est mourant (hypothermie, température rectale : 29°), poids 2595 gr.

A l'autopsie : lésions d'intoxication suraigue; congestion pulmonaire, hémorrhagies dans les séreuses, hyperhémie rénale; les capsules ne sont pas entreprises. Urine albumineuse (la vessie contient une centaine de cc. d'urine, la réaction en est acide). Foie jaunâtre et peu consistant.

Durée de survie : 19 h. 30 m.

EXPÉRIENCE II. — 26 avril 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 1345 gr.

» après la transfusion 1320 gr. (a perdu une certaine quantité de fèces et d'urines pendant la transfusion).

Poids du lapin transfusé, avant la transfusion : 2470 gr.

» après » 2580 gr.

Injection à 8 h. 40 m.

Transfusion à 11 heures, soit 2 h. 20 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 180 cc.

Mort le 27 avril dans la nuit.

Durée de survie : 1 1/2 jour à 2 jours.

EXPÉRIENCE III. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 910 gr.

» » avant la transfusion : 920 gr.

» » après la transfusion : 950 gr.

Poids du lapin transfusé, avant la transfusion : 2310 gr.

» » après » 2429 gr.

Injection à 7 h. du matin.

Transfusion à 11 h. 25 m., soit 4 h. 25 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée, 170 cc.

Durée de la transfusion : 15 minutes.

Le 16 mars, poids du lapin transfusé : 2100 gr.

Le 17 » » » 2090 gr.

Mort dans la nuit du 26 au 27 mars.

Autopsie. Estomac à demirempli d'aliments; près du pylore se trouvent deux ulcérations empiétant l'une sur l'autre recouvertes par une masse blanc grisâtre floconneuse et présentant un bord rouge brunâtre; foie congestionné, jaunâtre, consistance pâteuse; congestion du parenchyme rénal avec ecchymoses sous-capsulaires; idem pour les capsules surrénales; larynx relativement peu envahi par l'hyperhémie; cœur droit gonflé de sang.

Durée de survie, 3 1/2 à 4 jours.

EXPÉRIENCE IV. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 900 gr.

» » » après la transfusion : 877 gr.

» » transfusé, avant la transfusion : 2378 gr.

» » » après » 2465 gr.

Injection à 7 h. du matin.

Transfusion à 1 h. de relevée, soit 6 h. après.

Quantité de solution physiologique injectée, 75 cc.

Le 17 mars l'animal transfusé pèse 2075 gr.

Mort dans la nuit du 18-19 mars.

Le 18 au soir apparaissent les paralysies; l'animal est couché sur le ventre; les membres antérieurs écartés en dehors, les postérieurs étendus en arrière.

Autopsie. Foie, 115 gr., congestion périacinaire, coloration rouge brun foncé, violacée à certains endroits; l'estomac renferme peu de matières alimentaires mêlées à des grumeaux gris noirâtre qui sont constitués par du sang ayant subi l'action du suc gastrique; au niveau du cardia on remarque sur une moitié de la muqueuse une colerette rayonnante formée de traînées de coloration identique à celle des grumeaux susdits; la muqueuse stomacale est du reste assez épaisse et couverte d'une forte couche de mucus; reins paraissent volumineux et légèrement congestionnés; il en est de même pour les capsules surrénales; la

vessie renferme un peu d'urine acide et albumineuse; le cœur droit est gonflé de sang; les poumons et le larynx ne présentent qu'une congestion légère.

Survie, 5 1/2 à 6 jours.

EXPÉRIENCE V. — 13 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant la transfusion : 895 gr.
» » après la transfusion : 950 gr.
» lapin transfusé, avant la transfusion : 2620 gr.
» » après la transfusion : 2710 gr.

Injection à 7 h. 30 m. du matin.

Transfusion à 4 h 45 m. du soir, soit 9 h. 15 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 145 gr.

Survie.

C. Injection de 4 cc. de toxine.

EXPÉRIENCE I. — 18 mars 1896.

Poids du lapin injecté, au moment de l'injection : 1205 gr.
» après la transfusion : 1260 gr.
Poids du lapin transfusé, avant » 2325 gr.
» après » 2490 gr.

Moment de l'injection : 8 h. 15 m. du matin.

Moment de la transfusion : 11 h. 45 m, soit 4 h. 30 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 230 cc.

Durée de la transfusion : 15 minutes.

Le 19 mars, le lapin transfusé pèse 2480 gr.; à 8 heures du matin il présente encore un aspect normal; à 11 h. 30 m. nous le trouvons sur le flanc, paralysé, présentant des convulsions intermittentes et une respiration dyspnéique.

Mort à 12 h. 30 m.

Autopsie : Lésions caractéristiques et extrêmement prononcées de l'empoisonnement aigu par la toxine, surtout pour ce qui concerne les capsules surrénales et le larynx, lesquels sont presque noirs.

Estomac : rien de spécial.

Tout le long de l'aorte s'observent des points hémorrhagiques. Vaisseaux mésentériques fortement injectés ainsi que ceux du bassin.

Cœur droit gonflé de sang.

Durée de survie, 24 heures.

EXPÉRIENCE II. — 26 avril 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 1115 gr.
» avant la transfusion : 1095 gr.
» après » 1080 gr.
Poids du lapin transfusé, avant » 2190 gr.
» après » 2320 gr.

Injection à 8 h. 20 m. du matin.

Transfusion à 4 h. 20 m. du soir, soit 8 heures après.

Quantité de solution physiologique employée : 150 cc.

Durée de la transfusion : 15 minutes environ.

REMARQUE. Quelques centimètres cubes de sang ont été perdus.

Mort du lapin transfusé le 28 avril, au matin.

Survie, 1 jour 3/4.

Autopsie : Les altérations de l'empoisonnement aigu sont très nettes.

REMARQUE. Dans cette expérience nous avons injecté en réalité 1 cc. d'une toxine de MERCK 0,009/250 dont la toxicité déterminée au préalable chez le lapin était plus de 5 fois supérieure à celle de l'Institut Pasteur employée dans les autres expériences.

D. Injection de 8 cc. de toxine.

EXPÉRIENCE I. — 18 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 1340 gr.
» » » avant la tranfusion : 1325 gr.
» » » après » 1380 gr.
» » transfusé, avant » 2300 gr.
» » » après » 2310 gr.

Injection le 18 mars à 8 h. 30 m. du matin.

Transfusion à 4 h. du soir, soit 7 h. 30 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée : 70 cc.

Durée de la transfusion, très courte, le petit lapin meurt en effet très rapidement.

Mort du lapin tranfusé, le 19 mars à 7 h. du soir.

Déjà à 6 h. 30 m. l'animal est sur le flanc, respiration brève et convulsions intermittentes.

Autopsie immédiate. Caractères de l'empoisonnement suraigu ; le reiu, particulièrement atteint, est plus volumineux (13 gr.); capsule distendue, la palpation de l'organe fait percevoir une fluctuation manifeste; la surface, comme la section sont de coloration presque noire; la plèvre viscérale présente des taches ecchymotiques disséminées; congestion la-

ryngée et des capsules surrénales relativement peu accentuée; vessie, complètement vide.

Durée de survie, 27 h.

EXPÉRIENCE II. — 18 mars 1896.

Poids du lapin injecté, avant l'injection : 1403 gr.
» » avant la transfusion : 1360 gr.
» » après la transfusion : 1400 gr.
» lapin transfusé, avant la transfusion : 2200 gr.
» » après la transfusion : 2325 gr.

Injection à 8 h. 40 m. matin.

Transfusion à 7 h. 50 m. du soir, soit 11 h. 10 m. après.

Quantité de solution physiologique injectée, 170 cc.

Durée de la transfusion, environ 15 minutes.

Le 19 mars, le lapin transfusé pèse à 11 h. 30 m., 2280 gr.

Le 21 mars, » » 12 h. 00 m., 1920 gr.

Le 21 mars, à 1 h., début des phénomènes paralytiques.

Mort vers 5 h. 30 m. de relevée.

Autopsie. A signaler surtout la congestion rénale; dégénérescence aigue du foie; hyperhémie interne du larynx; estomac et capsules surrénales sont indemnes de lésions apparentes; la plaie du cou est en bon état.

Durée de survie : 2 jours 21 heures

Remarque. Nous avons pratiqué à plusieurs reprises des injections de 4 et 8 cc. en vue de faire des transfusions à des intervalles plus longs, mais la rapidité de l'intoxication et de la mort ne nous ont pas permis de mener les expériences jusqu'au bout : il nous a donc été impossible de déterminer pour ces fortes doses le moment où le poison disparaît en entier de la circulation.

Pour rendre plus nets les résultats qui découlent des expériences dont nous venons de donner les protocoles, nous résumons ceux-ci dans deux tableaux synoptiques dont le premier permet d'embrasser leur ensemble d'un coup d'œil et dont le second facilite la comparaison des temps de survie par rapport aux doses de toxine injectées.

TABLEAU I.

SÉRIE	QUANTITÉ DE TOXINE INJECTÉE	N° DES EXPÉRIENCES	INTERVALLE ENTRE L'INJECT. ET LA TRANSFUSION	POIDS DU LAPIN TRANSFUSÉ AVANT ET APRÈS	DIFFÉRENCE	POIDS DU LAPIN INJECTÉ	QUANTITÉ DE SOLUTION PHYSIOLOGIQUE INJECTÉE	DURÉE DE SURVIE
A	1 cc.	I	5 min.	2620 2770	150	1568	120 cc.	17 heures
	»	II	15 »	2275 2320	55	1115	100 »	31 »
	»	III	2.40 h.	2140 2235	95	1160	225 »	5 jours
	»	IV	3.10 »	2113 2215	102	(1000)	110 »	10 »
	»	V	4.05 »	2300 2405	105	(1100)	—	5 » 1/2
	»	VI	8.05 »	2405 2510	105	(1000)	—	17 »
	»	VII	8.10 »	2390 2495	105	710	160 »	Survie
	»	VIII	10.15 »	2470 2610	140	845	145 »	»
	»	IX	12.00 »	2391 2475	84	850	105 »	(Pneumonie !)
	»	X	13 15 »	2368 2428	60	940	120 »	Survie
	»	XI	16.30 »	2180 2290	110	965	120 »	»
	»	XII	17.00 »	2213 2290	77	1275	160 »	»
B	2 cc.	I	30 min.	2670 2790	120	—	100 »	19 h. 30 m.
	»	II	2.20 h.	2370 2480	110	1345	180 »	1 1/2—2 jours
	»	III	4.25 »	2310 2429	119	910	170 »	3—4 »
	»	IV	6.00 »	2378 2465	87	900	75 »	5—6 »
	»	V	9.15 »	2620 2710	90	895	145 »	Survie
C	4 cc.	I	4.30 »	2325 2490	165	1205	230 »	24 heures
	»	II	8.00 »	2190 2320	130	1115	150 »	1 jour 3/4
D	8 cc.	I	7.30 »	2300 2310	10?	1340	70 »	27 heures
	»	II	11.10 »	2200 2325	125	1403	170 »	2 jours 21 h.

TABLEAU II.

INTERVALLE ENTRE L'INJECTION ET LA TRANSFUSION	SÉRIE A	1 CC. MORT APRÈS	SÉRIE B	2 CC. MORT APRÈS	SÉRIE C	4 CC. MORT APRÈS	SÉRIE D	8 CC. MORT APRÈS
5 minutes	I	17 heures						
15 »	II	31 »						
30 »			I	19 heures 1/2				
2 heures		. . . . . .	II	1 1/2—2 jours				
	III	5 jours						
3 »	IV	10 »						
	V	5 » 1/2						
4 »			III	3—4 »	I	24 heures		
6 »		. . . . . .	IV	5—6 »				
8 »	VI	17 »		. . . . . .	II	1 jour 3/4	I	27 heures
	VII	Survie	V	Survie				
10 »	VIII	»						
12 »	IX	»					II	2 jours 21 h.
	X	»						
14 »								
16 »	XI	»						
	XII	»						
18 »								

CONCLUSIONS.

Admettons que le poids moyen des lapins transfusés soit de 2 1/2 k.; l'injection intraveineuse de 0,5 cc., ou de 0,3 – 0,15 cc. de toxine détermine, d'après ce que nous avons dit de la toxicité de celle-ci, soit l'empoisonnement aigu, soit l'empoisonnement subaigu ou chronique.

a) Puisque les lapins des expériences A I et II, B I et II, C I et II, et D I, sont morts dans les 48 h. après la transfusion, nous pouvons conclure que le sang transfusé renfermait au moins 0,5 cc. de toxine.

Supposons aussi que nous n'ayons transfusé que la moitié du sang de l'animal injecté, ce qui est évidemment inférieur à la réalité, dans la majorité des cas :

Les expériences A I et II démontrent qu'après 15 minutes, la presque totalité de la toxine injectée dans le courant circulatoire y subsiste encore; en tout cas, la disparition de la toxine doit avoir été inférieure à 0,25 cc.

De même, dans les expériences B I et II, il reste encore au bout de 2 h, le quart et jusque la moitié des 2 cc. de toxine qui ont été injectés dans le courant circulatoire.

b) Les animaux des expériences A III, IV, V et VI, B III et IV, et D II, sont morts d'empoisonnement subaigu ou chronique; le sang transfusé devait donc renfermer au maximum 0,3 cc. de toxine; la masse totale du sang du lapin injecté en contenait, par conséquent, 0,6 cc. Donc, après injection de 1 cc., environ 0,4 cc. a disparu au bout de 2—3 h.

»	»	2 cc.	»	1,5 cc.	»	»	4 h.
»	»	8 cc.	»	7,0 cc.	»	»	11 h.

c) Puisque les lapins des expériences A VII, VIII, IX, X, XI et XII, et B VI, ont survécu, nous pouvons en déduire qu'ils n'ont reçu avec le sang transfusé qu'une quantité de toxine inférieure à 0,15 cc.

Donc, après injection de

1 cc., il persiste, au bout de 8 h., dans le sang, moins de 0,3 cc. de toxine.
2 cc, » » 9 h., » égalem[t] » 0,3 cc. »

En résumé :

1° La toxine donnée en injection intravasculaire disparaît lentement du sang, puisque, même après des heures, le sang transfusé détermine encore l'empoisonnement aigu, subaigu ou chronique.

Seulement, si cette disparition est lente, les expériences A VII à XII, et B V, démontrent qu'elle est croissante et devient, sans aucun doute, presque totale après un temps suffisant (à moins que la dose ne soit trop élevée et dépasse 10 fois la dose mortelle) (1).

Nous pouvons affirmer aussi que la rapidité avec laquelle le poison quitte le sang, est proportionnelle à la concentration de celui-ci en toxine (expér. D II, 7 cc. en 11 h.; expér. A VI, 0,7 cc. en 8 h.).

2° Puisqu'à partir du moment où la toxine a abandonné le courant circulatoire jusqu'au moment de la mort du lapin injecté (2), nous n'avons pas pu déterminer d'intoxication mortelle ou non chez le lapin transfusé, il est difficile d'admettre qu'un poison nouveau se soit formé *dans le sang* aux dépens de la toxine, ou que les cellules de l'organisme déversent *dans le sang*, en quantité sensible, un poison quelconque (3), auquel on puisse attribuer les symptômes morbides caractéristiques de l'empoisonnement diphtéritiques.

Gand, 30 *juin* 1896.

(1) Cette conclusion n'est nullement infirmée par les faits d'observation que signale BEHRING (Deutsche medic. Wochenschr., 1891, s. 49 et Bekämpfung der Infektionskrankheiten, Infektion und Desinfektion, s. 182).

(2) On sait qu'avec une dose amenant la mort en 48 heures les premiers symptômes apparaissent entre la 8e et la 12e heure après l'injection.

(3) Les résultats de COURMONT et DOYON (Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 11 mars 1893, p. 295.) déjà ébranlés pour la toxine tétanique elle-même (v. CHARRIN, C. R. de la Soc. Biol., 21 mars 1896 et Presse médicale, 25 mars 1896; BRUNNER, Centralblatt f. Bakteriologie, 1895, XV, s. 438 et KARTULIS, ibid, s. 180) ne s'appliquent donc nullement à la toxine diphtérique.

10. Étude physiologique sur les dinitriles normaux (1)

Toxicité relative, phénomènes et mécanique de l'intoxication, action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'action toxique des dinitriles

PAR

J. F. HEYMANS & PAUL MASOIN

CHAPITRE I.

Toxicité relative des dinitriles normaux

Parmi la série des dinitriles normaux dont la formule générale est $CN-(CH_2)_n-CN$, les quatre premiers termes sont connus aujourd'hui; ce sont : le cyanogène ou nitrile oxalique $CN-CN$, le nitrile malonique ou malonitrile $CN-CH_2-CN$, le nitrile succinique $CN-CH_2-CH_2-CN$, et le nitrile pyrotartrique $CN-CH_2-CH_2-CH_2-CN$.

Peu de séries offrent, d'après LOUIS HENRY (2), autant d'intérêt au point de vue physique et chimique; nous croyons pouvoir affirmer qu'il en est de même au point de vue toxique.

(1) Le promoteur de nos recherches sur la toxicité des dinitriles est notre cher et distingué maître, M. le professeur L. HENRY, de Louvain, qui obtint le premier, en 1886, le nitrile malonique et le nitrile pyrotartrique normal, les mit aussitôt à notre disposition et nous assista de ses conseils dans tous les points qui touchent à la chimie. Nous lui en exprimons ici notre profonde reconnaissance.

(2) L. HENRY. *Sur les dinitriles normaux.* C. R. de l'Acad. des Sciences de Paris, 1886, t. CII, p. 1481; cfr. BERTHELOT. *Sur les chaleurs de combustion et de formation des nitriles.* Annales de chimie et de phys., 1889, sixième série, t. XVIII, p. 107.



Les formules ci-dessus font ressortir que les molécules des nitriles oxalique, malonique, succinique et pyrotartrique ne diffèrent entre elles que par l'intercalation respectivement de 0, de 1, de 2 ou de 3 chaînons CH_2.

La molécule du cyanogène, de son côté, représente deux fois le groupement CN de l'acide cyanhydrique HCN et des cyanures alcalins.

L'acide cyanhydrique ou prussique, ainsi que les cyanures alcalins, figurent parmi les poisons les plus puissants et les plus rapides que nous connaissions; ils déterminent des phénomènes d'intoxication si intéressants que depuis un siècle les expérimentateurs les plus habiles dans les différentes branches des sciences biologiques et médicales les ont jugés dignes de leurs recherches. Nous connaissons actuellement le mécanisme d'aucuns de ces phénomènes tandis que l'interprétation d'autres reste douteuse ou totalement inconnue.

L'étude de la toxicité des dinitriles normaux, intéressante au point de vue du rapport existant entre la toxicité et la constitution moléculaire, contribuera également à élucider l'action physiologique de l'acide cyanhydrique et des cyanures; en outre, elle nous a conduits à la découverte d'un antidote vrai, préventif et curatif.

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches, rappelons brièvement, pour autant qu'elles importent ici, les propriétés physiques et chimiques des dinitriles normaux (1). Tandis que les cyanures sont solides, que l'acide cyanhydrique est un liquide qui bout à 26°, le nitrile oxalique, dont le poids moléculaire est 52, constitue un gaz qui devient liquide à — 25°; à 0° et à la pression de 760 millimètres un litre de $(CN)_2$ pèse 2gr,33; il se dissout dans l'eau distillée dans le rapport de 4 1/2 volumes de gaz pour 1 volume d'eau. Les solutions aqueuses, saturées ou non de cyanogène, se modifient rapidement; la tension considérable du gaz dissous fait qu'une partie se volatise facilement; en outre, le nitrile oxalique dissous, comme le nitrile oxalique gazeux, se polymérise sous la moindre influence, se transformant en paracyanogène $(C_2N_2)_n$ et se décompose en des produits variés.

Pour obtenir des solutions exactement titrées, nous avons recueilli sur le mercure le nitrile oxalique gazeux et pur, préparé en chauffant du cyanure de mercure, $Hg(CN)_2$; le volume de gaz exactement mesuré était absorbé ensuite par un volume déterminé d'eau distillée. La solution fraîche ainsi obtenue était immédiatement employée pour les expériences (2).

---

(1) L. HENRY : Loc. cit , p. 1481; cfr. BEILSTEIN. *Handbuch der organischen Chemie*, 3te Aufl., Bd. I, S. 1476.

(2) Cette préparation a été faite par les soins obligeants de MM. GILSON et DELECŒUILLERIE au laboratoire de pharmacie de l'Université de Gand.



Le nitrile malonique (1), $CN - CH_2 - CN$, dont le poids moléculaire est 66, constitue un corps solide, blanc, cristallin, qui fond à 29-30° et bout à 218-219°. Le nitrile malonique pur n'a pas d'odeur; facilement soluble dans l'alcool et l'éther, il se dissout également dans l'eau, au moins dans le rapport de 1 à 10 ; la solution la plus concentrée dont nous ayons fait usage est de 66 o/oo. Les solutions aqueuses, incolores d'abord, jaunissent ensuite, spécialement sous l'influence de la lumière, probablement par suite d'une polymérisation ; l'addition d'une goutte d'acide acétique ou d'un autre acide retarde notablement cette altération.

Enclavé entre deux chaînons de CN, l'hydrogène du nitrile malonique est, d'après L. Henry, déplaçable par les métaux ; ce nitrile constituerait un acide faible et donnerait avec le nitrate d'argent ammoniacal un composé de la formule $CN - CAg_2 - CN$.

Le nitrile succinique (de même que le nitrile malonique et le cyanogène solidifié) constitue un corps solide, semblable à de la glace (2); il fond à 51-52° et bout à 265° ; soluble dans l'eau dans le rapport de 10 à 15 o/o, ses solutions ne s'altèrent pas.

Le nitrile pyrotartrique normal, appelé encore nitrile glutarique (3), est un liquide incolore, d'une densité de 0,961 ; il bout à 275° ; une partie se dissout dans 9 à 10 parties d'eau ; les solutions les plus concentrées que nous ayons employées sont de 8 o/o. Afin d'éviter le volume trop considérable du liquide à injecter, nous avons, à l'occasion, administré le nitrile liquide en nature, celui-ci n'étant pas irritant, pas plus que les deux précédents.

Toxicité relative des nitriles oxalique, malonique, succinique et pyrotartrique.

La toxicité que nous avons ici en vue est celle exercée par les substances après leur pénétration dans le courant circulatoire et résultant de leur action générale sur l'organisme. Le seul moyen qui nous permet actuellement de mesurer cette action toxique générale consiste à déterminer à quelle dose un poison diminue les fonctions animales au point que la vie soit devenue impossible.

---

(1) L. Henry. *Sur le dinitrile malonique.* C. R. de l'Acad. des sciences de Paris, 1886, t. CII. p. 1394.

(2) C'est également L. Henry (loc. cit. p. 1483) qui obtint le premier à l'état cristallin glacé, le nitrile succinique « que l'on décrivait inexactement comme une masse amorphe », erreur qui se trouve encore reproduite dans la 3e édition de Beilstein, p. 1479.

(3) On connaît deux isomères du nitrile pyrotartrique normal ; dans notre travail il n'est question que de ce dernier.



Comme les dinitriles possèdent une constitution moléculaire homologue, il était à prévoir, ce que d'ailleurs l'expérience est venue confirmer, que leur action toxique est « homologue »; si pas identique, elle est du moins semblable, ne différant peut-être que quantitativement, comme on l'a affirmé pour le cyanogène et l'acide cyanhydrique. En tous cas, les dinitriles possèdent une action toxique comparable, et dès lors, la dose mortelle de chacun d'entre eux constitue, plus que pour d'autres poisons disparates, la mesure de leur toxicité relative.

Cette toxicité a été déterminée chez des représentants de trois classes de vertébrés : les batraciens, les mammifères et les oiseaux; elle est mesurée par la dose mortelle.

Grenouille.

Nous avons expérimenté surtout sur la grenouille rousse *(Rana temporaria)* pendant la période d'hiver; mais les expériences de contrôle instituées sur la même espèce pendant l'été, ainsi que sur la grenouille verte et sur le crapaud, démontrent que les dinitriles agissent toujours de même et cela sur les différentes espèces de batraciens.

L'administration des dinitriles a été faite par voie souscutanée dans le sac lymphatique dorsal; dans certains cas, afin d'éviter le reflux du liquide par le trou de la piqûre, nous enfoncions l'aiguille au niveau du jarret; puis, faisant remonter la pointe jusqu'au niveau de la cuisse, nous injections, et nous jetions une ligature sur le creux du jarret.

TABLEAU I. — *Nitrile oxalique.*
CN — CN.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANT. DE $(CN)_2$ EN MILLIGRAMMES	RAPP. DE $(CN)_2$ PAR GR. D'ANIMAL	— SURVIE. + MORT	OBSERVATIONS
			mg.		
1	29	0,69	0,024	—	
2	30	0,92	0,031	—	
3	27	1,15	0,043	—	
4	28	1,212	0,043	—	
5	30	1,414	0,047	+	Après 4 h.
6	25	1,212	0,048	+	— 5 h.
7	35	1,838	0,052	+	— 3 h.
8	30	1,626	0,054	+	— 6 h.

La dose mortelle de nitrile oxalique est donc comprise entre 0mg,043 et 0mg,047 par gramme d'animal; elle peut être évaluée à 0mg,045 par gramme d'animal ou 45 milligrammes par kilogramme d'animal. Pour une grenouille de 20 à 50 grammes, la dose toxique mortelle est de 0mg,9 à 2mg,25 de cyanogène.

TABLEAU II. — *Nitrile malonique.*

$CN - CH_2 - CN$.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $CN-CH_2-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-CH_2-CN$ PAR GR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	45	3,5	mg. 0,078	—	
2	36	3,0	0,083	—	
3	37	3,5	0,095	+	Après 18 h.
4	47	4,5	0,096	—	
5	62	6,0	0,097	+	— 30 h.
6	36	3,5	0,097	+	— 18 h.
7	45	4,5	0,100	+	— 18 h.
8	36	4,0	0,111	+	— 24 h.

La dose mortelle est donc, en moyenne, de 0mg,095 par gramme d'animal ou de 95 milligrammes par kilogramme d'animal, ce qui fait, pour une grenouille de 20 à 50 grammes, 1mg,9 à 4mg,75.

TABLEAU III. — *Nitrile succinique.*

$CN - (CH_2)_2 - CN$.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_2-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_2-CN$ PAR GR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	40	36	mg. 0.90	—	
2	27	25	0,93	—	
3	43	40	0,93	—	
4	41	40	0,98	—	
5	53	52	0,98	+	Après plus de 2 jours.
6	39	40	1,03	—	
7	39	40	1,03	+	Après 12 h.
8	34	40	1,17	+	— 15 h.

La dose mortelle est donc d'environ 1 milligramme par gramme d'animal, ou 1000 milligrammes par kilogramme; la dose mortelle pour une grenouille pesant 20 à 50 grammes est de 20 à 50 milligrammes.

TABLEAU IV. — *Nitrile pyrotartrique.*

$CN - (CH_2)_3 - CN.$

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_3-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_3-CN$ PAR GR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	42	96	mg. 2,3	—	
2	30	72	2,4	—	
3	29	75	2,6	—	
4	30	80	2,7	—	
5	32	95	3,0	—	
6	25	75	3,0	+	Après 23 h.
7	30	96	3,2	+	» 6-8 h.
8	37	192	5,2	+	» 4 h.

La dose mortelle est donc d'environ 3 milligrammes par gramme d'animal, ou 3000 milligrammes par kilogramme. La dose mortelle pour une grenouille de 20 à 50 grammes est de 60 à 150 milligrammes de nitrile pyrotartrique.

En moyenne, la dose toxique mortelle pour la grenouille, par gramme d'animal, est donc de :

mg.
0,045 de nitrile oxalique,
0,095 de nitrile malonique,
1,000 de nitrile succinique,
3,000 de nitrile pyrotartrique.

Il suffit de relever que la grenouille n° 4 du tableau I, pesant 28 grammes, survit à la dose de 1mg,212 de cyanogène, tandis que la grenouille n° 6, pesant seulement 25 grammes, meurt par la même dose; que la grenouille n° 1 du tableau II, pesant 45 grammes, résiste à la dose de 3mg,5 de nitrile malonique, tandis que les grenouilles 3 et 6, du poids de 37 et 36 grammes, sont tuées par la même dose ; que les grenouilles nos 3 et 4 du tableau III, du poids de 43 et 41 grammes, supportent 40 milligrammes de nitrile succinique, alors que les nos 6, 7 et 8, du poids de 39, 39 et 34 grammes, meurent; que la grenouille

n° 3 du tableau IV, ayant le poids de 29 grammes, survit à la dose de 75 milligrammes de nitrile pyrotartrique; que la grenouille n° 4, du poids de 30 grammes, supporte 80 milligrammes; que la grenouille n° 5, du poids de 32 grammes, survit à 95 milligrammes, alors que la grenouille n° 6, du poids de 25 grammes, succombe à la dose de 75 milligrammes de cette même substance, pour être convaincu que la dose mortelle de nitrile oxalique, de nitrile malonique, de nitrile succinique ou de nitrile pyrotartrique augmente avec le poids de la grenouille; cette dose est dans un rapport sensiblement arithmétique avec le poids de chaque individu, et est exprimée par les chiffres ci-dessus. Il résulte de ceux-ci que le nitrile malonique est environ 2 fois moins toxique que le nitrile oxalique, que le nitrile succinique est environ 10 fois moins toxique que le nitrile malonique et que le nitrile pyrotartrique est environ 3 fois moins toxique que le nitrile succinique.

Puisque les poids moléculaires sont entre eux comme

$$52 : 66 : 80 : 94,$$

ou comme

$$1 : 1,27 : 1,54 : 1,81,$$

que les doses mortelles sont entre elles comme

$$45 : 95 : 1000 : 3000,$$

ou comme

$$1 : 2,1 : 22,2 : 66,6,$$

il en résulte que la dose mortelle croît beaucoup plus rapidement que le poids moléculaire.

Représentons le pouvoir toxique de la molécule du nitrile oxalique (52) par 1, le pouvoir toxique de la molécule du nitrile malonique (66) sera donc :

$$\frac{1}{\frac{2,1 \times 52}{66}} = \frac{1}{1,65};$$

celui de la molécule du nitrile succinique (80) sera :

$$\frac{1}{\frac{22,2 \times 52}{80}} = \frac{1}{14,4}$$

celui de la molécule du nitrile pyrotartrique (94) sera :

$$\frac{1}{\frac{66,6 \times 52}{94}} = \frac{1}{36,8};$$

c'est-à-dire que la molécule du nitrile malonique est 1,65 fois moins toxique que celle du cyanogène, celle du nitrile succinique 14 fois moins toxique, et celle du nitrile pyrotartrique 37 fois moins toxique.

Et pourtant chaque molécule renferme deux fois le groupement CN, une fois à chaque extrémité de la chaîne ouverte de la molécule. Ceci démontre déjà à l'évidence que la « solidarité fonctionnelle » (1), qui existe entre les propriétés chimiques et physiques des différents atomes d'une molécule, s'étend également à leurs propriétés toxiques. La puissance nocive de CN varie d'après la molécule dont elle fait partie, même dans les dérivés homologues des dinitriles. La toxicité de ceux-ci n'est en rapport simple avec aucune propriété physique ou chimique spéciale.

En effet, tandis que la diminution de la toxicité de la molécule est dans le rapport de 1 : 1,65 : 14 : 37, l'augmentation du poids de la molécule est dans le rapport de 1 : 1,27 : 1,54 : 1,81.

Les points d'ébullition, comparés au zéro absolu, sont dans le rapport de :

$$-25^{\circ} : +219 : +265 : +275;$$

Diff. = 244 46 10

les chaleurs de combustion (2) sont entre elles dans le rapport de :

Calories

262,5 : 395,1 : 546,1 : 699,8;

Diff. = 132,7 151,0 453,7

et les chaleurs de formation dans le rapport de :

Calories

$$-173,9 : -43,2 : -32 : -22,8$$

Diff. = 30,7 11,2 9,2

La toxicité est la résultante des propriétés physico-chimiques de la molécule; la diminution progressive de la toxicité des dinitriles est peut-être déterminée avant tout par la stabilité de plus en plus grande de la molécule.

Le cyanogène se transforme facilement en paracyanogène et autres produits qui sont notablement moins toxiques. Si le cyanogène injecté sous la peau se polymérisait partiellement avant d'arriver à son point d'action, la dose mortelle de 0mg,045 par gramme d'animal (grenouille), observée de fait, serait en réalité trop élevée si on la rapportait au cyanogène comme tel et aux substances organiques vivantes, quelles qu'elles soient, sur lesquelles le cyanogène exerce son action toxique.

(1) Cette heureuse expression que nous empruntons à celui qui l'a créée, à savoir L. HENRY (*Annales de chimie et de Phys.*, 1883, t. XXIII, p. 545), désigne l'influence réciproque qu'exercent sur les propriétés d'un composé les différents atomes ou radicaux qui entrent dans la structure de sa molécule.

(2) BERTHELOT et PETIT : Loc. cit., p. 138.



Nous chercherons à établir plus loin qu'en réalité une partie du cyanogène administré paraît ne pas intervenir dans l'action toxique proprement dite, mais est transformée au contact des substances organiques en un produit inactif.

Mais la molécule CN — CN se scinde également avec une très grande facilité, surtout en présence des sels alcalins, pour donner le radical CN qui se combine aussitôt avec l'élément alcalin pour former le cyanure. Dès lors l'action toxique du cyanogène s'identifie avec celle des cyanures et de l'acide cyanhydrique. Si tout le cyanogène injecté se décomposait en cyanure, 52 parties de cyanogène seraient aussi toxiques que 2×27 parties d'acide cyanhydrique absorbé avec la même rapidité que le cyanogène se décompose.

De fait, la dose unique de HCN (sous forme de KCN) qui tue la grenouille (l'influence de la durée d'absorption sans être absolument négligeable est au moins minime) est d'environ $0^{mg},06$ par gramme, ou de 60 milligrammes par kilogramme, ainsi que le démontre le tableau ci-dessous.

Toxicité de KCN *chez la grenouille.*

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE KCN INJECTÉ	RAPPORT DE KCN PAR GR. D'ANIMAL	RAPPORT CALCULÉ EN HCN	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
		mg.	mg.	mg.		
1	30	2,534	0,084	0,035	—	
2	29	2,534	0,087	0,036	—	
3	25	2,534	0,101	0,042	—	
4	38	3,820	0,101	0,042	—	
5	37	3,820	0,103	0,043	—	
6	52	5,954	0,115	0,048	+ (?)	Après 24 heures.
7	30	3,820	0,127	0,051	—	
8	40	5,954	0,149	0,062	+	Après 26 heures
9	45	7,202	0,160	0,066	+	— 3 jours.
10	27	5,070	0,188	0,079	+	— 2 jours.
11	23	5,070	0,220	0,091	+	— 18 heures.
12	20	5,070	0,255	0,106	+	— 5 heures.

Lapin.

TABLEAU V. — *Nitrile oxalique.*

CN — CN.

NUMÉRO	POIDS	QUANT. DE $(CN)_2$ EN MILLIGRAMMES	RAPP. DE $(CN)_2$ PAR KILOGR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 2,750	mg. 20,2	mg. 7,35	—	Accidents passagers. Convulsions, paralysie.
2	2,470	20,2	8,13	—	Durée plus d'une heure.
3	1,020	8,6	8,4	—	Remis en une heure.
4	1,000	12,96	12,96	—	Etat convulsif pendant plus de 5 heures.
5	1,000	12,96	12,96	+	17 minutes.

La dose mortelle du nitrile oxalique pour le lapin est donc d'environ 13 milligrammes par kilogramme d'animal; la dose mortelle pour un animal de 1 à 3 kilogrammes est de 13 à 39 milligrammes.

TABLEAU VI. — *Nitrile malonique.*

CN — CH_2 — CN.

NUMÉRO	POIDS.	QUANTITÉ DE $CN-CH_2-CN$ EN MILLIGR.	RAPPORT DE $CN-CH_2-CN$ PAR KG. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 2,498	mg. 14,52	mg. 5,8	—	Symptômes graves d'intoxication pendant 1-2 h.
2	2,420	14,52	6,0	—	» »
3	2,725	16,83	6,2	—	» »
4	2,461	15,84	6,4	—	» »
5	3,700	23,76	6,4	+	Après 30-60 minutes.
6	2,518	17,16	6,8	+	»
7	2,617	18,48	7,0	+	»
8	2,420	18.48	7,6	+	»

La dose mortelle par kilogramme d'animal est donc comprise entre 6 et 7 milligrammes, soit, d'après nos données en général, environ 6 à $6^{mg},5$. Les animaux moins vigoureux succombent déjà à des doses inférieures à 6 milligrammes par kilogramme.

La dose mortelle que nous indiquons est donc celle pour les animaux absolument normaux et d'une résistance plutôt au-dessus de la moyenne. Pour un lapin de 1 à 3 kilogrammes, la dose mortelle est de 6 à 18 milligrammes.

TABLEAU VII. — *Nitrile succinique.*

$CN — (CH_2)_2 — CN.$

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE $CN—(CH_2)_2—CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN—(CH_2)_2—CN$ PAR KG. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 2,200	mg. 66	mg. 30	—	N'a rien présenté.
2	0,640	20	31	—	id.
3	0,650	23	35	—	Paralysie.
4	2,200	80	36	+	Après plus de 36 h.
5	0,930	35	38	+	— 18 h. environ.
6	2,350	110	47	+	— 3 h. environ,

D'après les expériences ci-dessus, la dose mortelle par kilogramme d'animal est donc d'environ 36 milligrammes, soit, pour un animal de 1 à 3 kilogrammes, 36 à 108 milligrammes.

TABLEAU VIII. — *Nitrile pyrotartrique.*

$CN — (CH_2)_3 — CN.$

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE $CN—(CH_2)_3—CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN—(CH_2)_3—CN$ PAR KG. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 1,200	mg. 20	mg. 17	—	Paralysie pendant 2-3 heures.
2	2,300	40	17	+	Après plus de 10 h.
3	2,000	35	18	—	Paralysie et convulsions.
4	1,250	22,5	18	+	Après 2 h. environ.
5	2,610	47	18	+	— 3 h. —
6	1,300	25	19	+	— 4 h. —
7	2,350	47	20	+	— 6 h. —
8	1,950	45	23	+	— 4 h. —

La dose mortelle par kilogramme d'animal peut donc être évaluée à 18 milligrammes; pour un animal de 1 à 3 kilogrammes, elle serait de 18 à 54 milligrammes.

En résumé, le nitrile oxalique est donc mortel à la dose de 13 milligrammes par kilogramme, le nitrile malonique à la dose de 6 milligr., le nitrile succinique à la dose de 36 milligrammes, le nitrile pyrotartrique à la dose de 18 milligrammes; les doses mortelles des quatre dinitriles, pour le lapin, sont dans le rapport de 13 : 6 : 36 : 18 ou de 2,2 : 1 : 6 : 3.

Le nitrile oxalique est donc 2,2 fois moins toxique que le nitrile malonique; le nitrile succinique 6 fois et le nitrile pyrotartrique 3 fois moins toxique que le nitrile malonique, celui-ci étant pour le lapin le plus toxique de ces 4 dinitriles.

Le rapport de la toxicité moléculaire est donc :

$$\frac{2,2 \times 66}{52} : \frac{1 \times 66}{66} : \frac{6 \times 66}{80} : \frac{3 \times 66}{96}$$ ou comme 2,8 : 1 : 5 : 2.

La toxicité de la molécule du nitrile oxalique, au lieu d'être presque double de celle du nitrile malonique, comme c'est le cas pour la grenouille, est au contraire presque 3 fois moindre pour le lapin. Pourquoi cette différence de toxicité relative des nitriles oxalique et malonique chez la grenouille et chez le lapin? Est-ce l'influence de la température du corps du lapin qui polymérise ou transforme une quantité de nitrile oxalique avant que celui-ci arrive dans le tissu sur lequel il agit? Pour trancher cette question, nous avons soumis la solution aqueuse du nitrile oxalique en vase hermétiquement clos à une température de 30 à 40° pendant vingt minutes, puis nous avons injecté à des grenouilles la solution refroidie à la température du laboratoire : la toxicité du nitrile oxalique n'était pas diminuée, ainsi que le démontre le tableau IX.

Le nitrile oxalique donné en injection hypodermique, non seulement acquiert rapidement la température du corps, mais se trouve en outre en présence de substances organiques diverses. Or la préparation du nitrile oxalique nous a appris, comme à d'autres, que la moindre impureté de l'eudiomètre ou des tubes de raccordement détermine la transformation du nitrile oxalique en paracyanogène. Aussi, si l'on additionne la solution incolore de nitrile oxalique d'une goutte de sang et qu'on l'expose à la température de 30 à 40°, la toxicité de la solution diminue, comme le démontre le tableau X.

TABLEAU IX.

CN — CN chauffé, puis refroidi.

NUMÉRO	POIDS DE LA GRENOUILLE EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT
1	20	0,90	0,045	—
2	23	1,10	0,048	+
3	33	1,65	0,050	+
4	40	2,17	0,054	+
5	28	1,65	0,059	+

La dose mortelle est la même que dans le tableau I. Elle est restée $0^{mg},045$ par gramme.

TABLEAU X.

CN — CN additionné de sang, demeuré un quart d'heure à la température de 38°.

NUMÉRO	POIDS DE LA GRENOUILLE EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT
1	32	1,648	0,051	—
2	35	1,884	0,054	—
3	30	1,648	0,055	—
4	32	1,884	0,059	—
5	37	2,354	0,064	+(?)
6	25	1,648	0,066	—
7	22	1,648	0,075	—
8	27	2,118	0,078	—
9	30	2,354	0,078	—
10	45	4,002	0,089	+

La dose de $0^{mg},045$ n'est plus mortelle. Le nitrile oxalique a perdu de sa toxicité.

Par conséquent, le tableau X démontre qu'il suffit qu'une solution de nitrile oxalique soumise à la température de 38° demeure quinze minutes en contact avec des substances organiques pour qu'elle perde de sa toxicité. La toxicité relativement moindre du nitrile oxalique par rapport au nitrile malonique peut donc s'expliquer naturellement par sa polymérisation au niveau de l'injection et pendant sa pérégrination vers le tissu sur lequel il agit réellement comme tel ou peut être après décomposition en CN.

Examinons en ce moment de plus près la toxicité du nitrile malonique chez le lapin; les données expérimentales nous autorisent à évaluer la dose mortelle à $6^{mg},5$ par kilogramme d'animal. D'autre part, les expériences de Lang (1) démontrent que le cyanure de potassium, calculé en acide cyanhydrique, est mortel pour le lapin à la dose de 2 à $2^{mg},5$ par kilogramme d'animal; le rapport de la toxicité de ces

(1) S. Lang : *Studien über Entgiftungstherapie. I. Ueber Entgiftung der Blausäure.* Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1895, Bd. XXXVI, S. 77.

deux substances pour le lapin est donc de 2 à 2,5 : 6 à 6,5, leur poids moléculaire étant dans le rapport de 27 : 66.

LANG indique comme dose sûrement mortelle 3 milligrammes d'acide cyanhydrique par kilogramme de lapin; 7 milligrammes de nitrile malonique constituent également une dose sûrement mortelle, et nous croyons que 6 milligrammes de nitrile malonique est une dose aussi constamment mortelle que $2^{mg},5$ d'acide cyanhydrique.

Ce sont là les chiffres auxquels nous sommes arrivés sans soupçonner la conclusion qui en découlerait et que nous avons reconnue d'abord dans nos données expérimentales sur l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du nitrile malonique.

En effet, si nous établissons le rapport entre les doses mortelles (2,5 et 6), ou sûrement mortelles (3 et 7), de HCN et de $CN - CH_2 - CN$, et leur poids moléculaire, nous obtenons l'équation :

$$\begin{matrix} 2,5 : 6,0 & & 2,5 \times 66 = 6 \times 27 \\ \text{ou} & :: 27 : 66 \text{ ou} & \text{ou} \\ 3 : 7 & & 3 \times 66 = 7 \times 27 \end{matrix}$$

$$\text{ou } 165 = 162$$

$$\text{ou}$$

$$198 = 199$$

c'est-à-dire que la toxicité de HCN et celle de $CN - CH_2 - CN$ est exactement proportionnelle au poids de leur molécule respective; 27 milligrammes de HCN sont exactement aussi toxiques que 66 milligrammes de $CN - CH_2 - CN$. Si le pouvoir toxique de ces deux substances est exercé par le radical CN, nous sommes ainsi obligés d'admettre, ou bien que le pouvoir toxique de chacun des groupements CN de $CN - CH_2 - CN$ est devenu moitié moins puissant, ou bien que $CN - CH_2 - CN$ n'est toxique que par un seul des groupements CN mis en liberté, celui-ci manifestant alors la même intensité toxique que CN de HCN. La toxicité moindre de CN dans $CN - CH_2 - CN$ s'expliquerait, si elle résultait d'une combinaison moléculaire, l'azote manifestant de la pentavalence, d'après la formule $= N \equiv C - CH_2 - C \equiv N =$. Nous revenons plus loin sur cette question.

Tandis que pour la grenouille le nitrile succinique est 10 fois et le nitrile pyrotartrique 30 fois moins toxique que le nitrile malonique, pour le lapin comme pour le chien, le nitrile succinique est seulement 6 fois et le nitrile pyrotartrique 3 fois moins toxique, le nitrile pyrotartrique étant 2 fois plus toxique que le nitrile succinique. Nous enregistrons provisoirement ces données; nous signalerons plus loin dans quelle voie on doit en rechercher l'interprétation.

Chien.

En dehors du lapin, mammifère herbivore, nous avons précisé la puissance toxique des dinitriles chez un mammifère carnivore, le chien. Les tableaux suivants résument les résultats de nos expériences.

TABLEAU XI. — *Nitrile oxalique.*
CN — CN.

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE CN — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CN EN MILLIGRAMMES	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 4,050	20,20	5,0	—	Vomissements.
2	6,000	32,40	5,4	—	Id.
3	4,050	32,40	8,0	—	Vomissements et agitation convulsive.
4	6.000	59,50	9,9	—	Intoxication d'intensité moyenne.
5	3,850	51,50	13,4	—	Intoxication très grave, durée 6 h.
6	3,600	56,30	15,6	+	Après 2 heures.

La dose mortelle par kilogramme d'animal peut donc être évaluée à 15 milligrammes, soit 45 à 75 milligrammes pour un animal de 3 à 5 kilogrammes.

TABLEAU XII. — *Nitrile malonique.*
CN — CH_2 — CN.

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE CN—CH_2—CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN—CH_2—CN EN MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 7,500	36,3	4,84	—	Vomissements.
2	5,500	30,0	5,45	—	Id.
3	8,000	47,5	5,94	—	Id.
4	7,000	43,9	6,27	—	Id. et convulsions.
5	5,400	35,0	6,48	+	Mort après 4 heures.
6	5,900	40,0	6,78	+	Id. 1 1/2 heure.

La dose mortelle est d'environ 6mg,5 par kilogramme; 18 à 30 milligrammes pour un animal de 3 à 5 kilogrammes.

TABLEAU XIII. — *Nitrile succinique.*

$CN-(CH_2)_2-CN$.

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_2-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_2-CN$ EN MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 6,000	300	50	—	Aucun phénomène d'intoxication.
2	4,900	400	82	—	Id.
3	6,300	630	100	—	Id.
4	5,200	560	108	—	Id.
5	4,700	600	128	+	Vomissements, convulsions; mort après 6 à 7 heures.
6	11,300	1470	130	—	Rien.
7	7,450	1050	141	—	Id.
8	6,270	910	145	—	Vomissements.
9	6,750	1000	148	+	Vomissements, convulsions; mort après un jour et demi.
10	6,070	940	155	—	Vomissements.
11	5,050	810	160	—	Id.
12	11,350	1930	179	+	Après 22 heures.

Par conséquent, la dose mortelle, assez variable d'animal à autre, peut être évaluée à 150 milligrammes par kilogramme, soit 450 à 750 milligrammes pour un chien de 3 à 5 kilogrammes.

TABLEAU XIV. — *Nitrile pyrotartrique.*

$CN-(CH_2)_3-CN$.

NNMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_3-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_3-CN$ EN MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	kg. 5,900	60	10	—	
2	7,400	110	15	—	
3	3,450	69	20	—	
4	4,900	137	28	—	
5	5,100	178	35	—	
6	9,800	370	38	—	Vomissements.
7	3,450	138	40	—	Vomissements; parésie, convulsions; malade pendant cinq jours.
8	12,200	560	45	—	Vomissements.
9	4,100	200	49	+	Plus de vingt quatre heures après.
10	11,250	620	56	+	Mort après deux jours.

Par conséquent, la dose mortelle est d'environ 50 milligrammes par kilogramme; soit 150 milligrammes à 250 pour un chien de 3 à 5 kilogr.

Les doses mortelles des dinitriles chez le chien sont donc dans le rapport de 16 : 6,4 : 150 : 50; si l'on compare ce rapport avec celui chez le lapin (13 : 6 : 36 : 18), on peut dire, d'une manière générale, que le cyanogène et le nitrile malonique possèdent par unité de poids une toxicité égale chez ces deux espèces d'animaux. Par contre, les nitriles succinique et pyrotartrique, surtout le premier, sont notablement moins toxiques chez le chien que chez le lapin. Cette différence, qui est encore plus marquée chez le pigeon, s'explique peut-être en ce que la molécule des nitriles succinique et pyrotartrique est décomposée à un moindre degré et moins rapidement chez le chien; ensuite en ce que les phénomènes d'intoxication déterminés par les produits de décomposition, sont moins rapidement mortels pour le chien que pour le lapin.

Nous avons essayé l'action des dinitriles sur plusieurs autres mammifères, le cobaye, le chat, le singe, la souris et le rat blanc. Nous nous bornons à donner ici deux tableaux d'expériences sur la toxicité du nitrile malonique, le plus intéressant des quatre dinitriles, pour la souris blanche et le rat blanc.

Souris blanche.

TABLEAU XV.

Nitrile malonique

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CH$_2$ — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CH$_2$ — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT
1	12	0,060	0,0050	—
2	12	0,060	0,0050	—
3	13	0,100	0,0077	+
4	12	0,100	0.0083	+
5	15	0,125	0,0084	—
6	13	0,130	0,0100	+
7	11	0,125	0,0114	+
8	7	0,125	0,0178	+

La dose mortelle est donc inférieure à $0^{mg},01$ par gramme, soit $0^{mg},008$ à $0^{mg},009$ par gramme, ou 8 à 9 milligrammes par kilogramme de souris.

Rat blanc.

TABLEAU XVI.

Nitrile malonique.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CH$_2$ — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CH$_2$ — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE — MORT
1	40	0,2	0,0050	—
2	130	0,9	0.0067	+
3	83	0,6	0,0070	—
4	112	1,0	0,0089	+
5	60	0,9	0,0150	+

La dose mortelle oscille donc entre $0^{mg},007$ et $0^{mg},008$ par gramme, soit 7 à 8 milligrammes par kilogramme de rat.

La dose mortelle de nitrile malonique est donc un peu plus élevée pour la souris blanche que pour le rat blanc. Si l'on compare cette dose mortelle avec celle du chien et du lapin, on constate qu'elle est de 1 à 2 milligrammes plus forte pour le rat blanc et pour la souris blanche. Il est ainsi démontré que la dose toxique mortelle de nitrile malonique chez ces différents mammifères est sensiblement proportionnelle au poids et oscille entre 6 et 8 milligrammes par kilogramme; plus le poids de l'animal est élevé, plus la dose mortelle paraît se rapprocher de la limite inférieure et inversement.

Pigeon.

La sensibilité des oiseaux vis-à-vis des poisons est fréquemment d'un tout autre ordre que chez les mammifères et les vertébrés en général. Tel est aussi le cas pour les dinitriles dont nous avons déterminé la toxicité chez le pigeon.

TABLEAU XVII.

CN — CN.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMMES	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	355	1,21	0,0034	—	Rien présenté.
2	345	2,01	0,0058	—	Id.
3	405	3,58	0,0088	—	Vomissements, accél. respir. fugace.
4	375	3,30	0,0088	+	Accélération re-p ratoire, convulsions; mort après dix-huit minutes.
5	360	4,02	0.0112	+	Après 20 minutes.
6	350	4,02	0,0115	+	Après 17 minutes.
7	350	6,03	0,0172	+	Après 13 minutes.
8	375	8,05	0,0215	+	Après 2 minutes.

Dose mortelle de nitrile oxalique : environ 0^{mg},009 par gramme ou 9 milligrammes par kilogramme; soit 2^{mg},7 à 3^{mg},5 pour un animal de 300 à 400 grammes.

TABLEAU XVIII.

CN — CH_2 — CN.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE CN — CH_2 — CN EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE CN — CH_2 — CN EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	330	15	0,045	—	Rien présenté.
2	425	22,5	0,053	—	Vomissements.
3	350	21	0,060	—	N'a rien présenté.
4	370	26	0,070	—	Id.
5	315	26	0,082	+	Après 1 h. 50 m.
6	370	30	0,081	+	Après 2 h. 30 m.
7	385	50	0,130	+	Après 1 h. 15 m.
8	330	45	0,136	+	Après 1 h.

Par gramme, la dose mortelle de nitrile malonique est donc au moins de 0^{mg},08, ou 80 milligrammes par kilogramme d'animal; soit 24 à 32 milligrammes pour un pigeon de 300 à 400 grammes.

TABLEAU XIX.

$CN-(CH_2)_2-CN$.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_2-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_2-CN$ EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	365	360	0,98	—	Vomissements et parésie.
2	310	400	1,29	—	Id.
3	380	600	1,58	—	Id.
4	370	640	1,72	—	Id.
5	400	800	2,00	—	Id.
6	400	800	2,00	+	Après 18 h.
7	375	820	2,19	+	Après plus de trois jours.
8	335	770	2,30	+	Après plus de deux jours.
9	365	900	2,47	+	En convulsions après 0 h. 30 m.
10	410	1030	2,51	+	Après 6 h.

La dose mortelle est d'environ 2^{mg},2 par gramme, ou 2200 milligrammes par kilogramme, soit 660 à 880 milligrammes pour un pigeon de 300 à 400 grammes.

TABLEAU XX.

$CN-(CH_2)_3-CN$.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $CN-(CH_2)_3-CN$ EN MILLIGRAMMES	RAPPORT DE $CN-(CH_2)_3-CN$ EN MILLIGRAMMES PAR GRAMME	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
1	360	80	0,22	—	Vomissements
2	360	160	0,44	—	Id.
3	380	300	0,80	—	Id.
4	350	400	1,14	—	Id.
5	375	435	1,16	+	Après 5 à 6 h.
6	385	575	1,50	+	En convulsions après 35 m.
7	340	960	2,52	+	» 1 h.

La dose mortelle par gramme d'animal est de 1^{mg}2; par kilogr., 1200 milligrammes; pour un animal de 300 à 400 grammes, 360 à 480 milligrammes.

En résumé, par kilogramme d'animal, la dose mortelle est de 9 milligrammes de nitrile oxalique; de 80 milligrammes de nitrile malonique, de 2200 milligrammes de nitrile succinique et de 1200 milligrammes de nitrile pyrotartrique.

Nous connaissons la sensibilité extrême des fonctions respiratoires des oiseaux et nous savons d'autre part que le cyanogène est incontestablement un poison pour ces fonctions, quel que soit du reste le mécanisme de son action. La dose mortelle de 9 milligrammes de cyano-par kilogramme, la plus minime des doses mortelles pour les vertébrés, s'explique au moins en partie par cette considération qu'une modification respiratoire qui est sans danger pour les autres vertébrés est rapidement mortelle chez le pigeon.

Mais pourquoi les trois autres dinitriles sont-ils relativement moins toxiques, et cela à un haut degré, chez les pigeons que chez les mammifères ?

La toxicité relativement minime des dinitriles chez la grenouille se comprend si l'on considère l'indépendance relativement considérable des fonctions vitales les unes vis-à-vis des autres. Le muscle, le nerf, le système nerveux survivent à l'arrêt de la respiration et de la circulation. Quelle que soit la profondeur de l'intoxication, il suffit que les processus nutritifs intimes persistent et qu'ainsi le protoplasme sur lequel le poison est fixé parvienne à se libérer de ce poison : la fonction momentanément suspendue reprendra. Comme l'arrêt de cette fonction entraîne tout au plus l'arrêt, mais non l'extinction des autres fonctions et que celles-ci reprennent lorsque celle-là rentre en activité, il en résulte qu'une même diminution des fonctions vitales chez les animaux à sang froid (grenouille) et les animaux à sang chaud (oiseaux et mammifères) peut ne pas être mortelle pour les premiers alors qu'elle l'est chez les derniers. Même l'arrêt du cœur dans l'intoxication par le nitrile malonique n'est pas nécessairement fatal pour la grenouille. On pourrait encore supposer pour expliquer la toxicité minime des dinitriles chez la grenouille que l'affinité chimique entre le groupement toxique et la substance vivante est moins grande; mais cette interprétation est peut-être contraire aux faits d'observation que nous étudierons au chapitre III, en ce qui concerne l'action antitoxique de l'hyposulfite.

Si la toxicité maximale du $(CN)_2$ chez le pigeon s'explique par la dépendance si intime des différentes fonctions, spécialement des fonctions circulatoire et nerveuse vis-à-vis de la fonction respiratoire, c'est dire que la toxicité si minime des trois autres dinitriles relève d'une cause toute différente. Tandis que la grenouille peut se trouver des heures



et des jours dans un état profond d'intoxication par les trois dinitriles supérieurs, puis mourir ou revenir bientôt à l'état normal; qu'il en est de même, quoique à un degré beaucoup moindre pour le lapin et le chien; chez le pigeon, au contraire, l'intoxication est toujours d'une durée relativement très courte. Les symptômes d'intoxication apparaissent avec un retard de plus en plus considérable, du nitrile oxalique aux nitriles succinique et pyrotartrique; mais une fois qu'ils existent, ils mènent rapidement à la mort ou disparaissent rapidement.

Comme exemple frappant, nous relevons les pigeons 7 et 8 du tableau XIX qui à la suite de la dose de $2^{mg},18$ et $2^{mg},30$ de nitrile succinique par gramme restent absolument normaux pendant trois et deux jours, puis subitement les symptômes d'intoxication apparaissent et l'animal meurt.

Comme pour tous les poisons dont l'action apparaît à un moment relativement éloigné de celui de leur administration, nous sommes ainsi amenés à admettre pour les trois dinitriles supérieurs, d'abord qu'ils n'agissent pas comme tels sur les substances vivantes douées d'une fonction animale, qu'ils subissent avant d'agir des modifications chimiques, ou qu'ils déterminent d'abord la formation de substances organiques toxiques qui font apparaître les symptômes d'intoxication. Ce sont ces processus qui doivent évoluer plus lentement chez le pigeon que chez les mammifères et qui nous expliquent la toxicité relativement moindre des dinitriles chez le pigeon. Cette manière de voir s'appuie sur les données d'expérimentation exposées aux chapitres II et III.

Pour terminer, résumons les données principales sur la toxicité relative des quatre dinitriles dans des tableaux synoptiques qui permettront d'embrasser les résultats d'un coup d'œil et qui feront ressortir davantage la toxicité différente de ces quatre composés chez les différentes espèces d'animaux.

TABLEAU XXI.

ESPÈCE ANIMALE.	NITRILE OXALIQUE EN MILLIGR. PAR KILOGR.	NITRILE MALONIQUE EN MILLIGR. PAR KILOGR.	NITRILE SUCCINIQUE EN MILLIGR. PAR KILOGR.	NITRILE PYROTARTRIQUE EN MILLIGR. PAR KILOGR.
Grenouille	45	95	1000	3000
Lapin	13	6	36	18
Chien	15	6,5	150	50
Souris blanche. . .	—	8 à 9	—	—
Rat blanc	—	7 à 8	—	—
Pigeon	9	80	2000	1200

La toxicité du nitrile oxalique par kilogramme d'animal est de 45 milligrammes pour la grenouille, de 13 milligrammes pour le lapin, de 15 milligrammes pour le chien et de 9 milligrammes pour le pigeon; par unité de poids, il est donc le moins toxique chez la grenouille, environ 3 fois plus toxique chez le lapin et le chien et 5 fois plus toxique chez le pigeon.

La toxicité du nitrile malonique par kilogramme d'animal est environ de 95 milligrammes pour la grenouille, de 6 milligrammes pour le lapin, de 6,5 milligrammes pour le chien, de 8-9 milligrammes pour la souris, de 7-8 milligrammes pour le rat blanc et de 80 milligrammes pour le pigeon; par unité de poids, le nitrile malonique est donc également le moins toxique chez la grenouille, et presque aussi peu toxique pour le pigeon, tandis que chez le lapin, le chien, la souris et le rat, la toxicité est de 10 à 15 fois plus grande que chez le pigeon et la grenouille. Les variations de toxicité du nitrile malonique ne sont pas les mêmes que celles du nitrile oxalique.

Ces toxicités différentes, exercées par ces composés homologues sur les mêmes espèces animales, éclatent encore avec plus d'évidence pour les nitriles succinique et pyrotartrique.

Par kilogramme d'animal, le nitrile succinique est le moins toxique pour le pigeon, 2000 milligrammes par kilogramme; une fois plus toxique pour la grenouille, 1000 milligrammes par kilogramme; environ 13 fois plus toxique pour le chien, 150 milligrammes par kilogramme; 56 fois plus toxique pour le lapin, 36 milligrammes par kilogramme. Tandis que pour les nitriles oxalique et malonique l'unité du poids de la grenouille exigeait comme dose mortelle la plus grande quantité de nitrile, pour le nitrile succinique, par contre, c'est le pigeon qui supporte relativement au poids la plus forte dose. Tandis que le lapin et le chien ont présenté vis-à-vis des premiers dinitriles une résistance à peu près égale, le chien supporte, par contre, 4 fois plus de nitrile succinique que le lapin.

Cette différence de sensibilité du chien et du lapin vis-à-vis du nitrile succinique se retrouve pour le nitrile pyrotartrique, attendu que la dose mortelle par kilogramme de lapin est seulement de 18 milligrammes et pour le chien de 50 milligrammes. Pour le nitrile pyrotartrique, comme pour le nitrile succinique, l'écart entre la dose mortelle par kilogramme de mammifère, d'oiseau et de batracien est considérable.

Le nitrile pyrotartrique est, comme les deux premiers dinitriles, le moins toxique pour la grenouille (3000 milligrammes par kilogramme), puis chez le pigeon (1200 milligrammes par kilogramme), ensuite chez

le chien (50 milligrammes par kilogramme), enfin chez le lapin (18 milligrammes par kilogramme).

Ces conclusions démontrent abondamment que la toxicité d'un même dinitrile varie considérablement d'une espèce animale à une autre, que cette variation n'est pas la même pour tous les dinitriles, bien qu'ils constituent des composés homologues et qu'ils possèdent une action physiologique « homologue ».

Comme variation constante, nous relevons entr'autres que la toxicité des trois dinitriles supérieurs ainsi que celle de leur molécule est la plus considérable pour le lapin, puis pour le chien, le nitrile pyrotartrique étant chez tous deux plus toxique que le nitrile succinique.

La toxicité relativement différente de chacun des quatre dinitriles chez un même animal s'explique par la différence de leurs propriétés physiques et chimiques; la variation de toxicité d'un même dinitrile d'une espèce animale à une autre s'explique d'une part, par la complexité de composition et de fonction de l'organisme animal, d'autre part, par les différences nombreuses, fines, en majeure partie encore inconnues, de composition et de fonction qui distinguent incontestablement une espèce animale de l'autre, une classe de vertébrés de l'autre classe.

Pour que les dinitriles puissent exercer une action générale aussi nette et pour qu'ils présentent un rapport de toxicité aussi simple que celui indiqué, il faut qu'ils modifient seulement quelques substances vivantes, essentielles, comme tout poison à action définie et caractéristique.

La molécule de chacun des quatre dinitriles renferme deux fois le groupement CN qui en est la partie essentiellement toxique; et cependant, la toxicité est loin d'être en rapport avec le poids moléculaire. Si nous nous rapportons au tableau synoptique des doses mortelles (page 98) et si nous réduisons ces doses d'après le poids moléculaire respectif, en prenant pour unité la dose du dinitrile le plus toxique pour chaque espèce animale, nous obtenons les chiffres qui expriment la toxicité moléculaire relative des quatre dinitriles.

	NOMBRE DE MOLÉCULES ISOTOXIQUES DE			
	NITRILE OXALIQUE	NITRILE MALONIQUE	NITRILE SUCCINIQUE	NITRILE PYROTARTRIQUE
Pour grenouille . .	1	1,66	14	37
— lapin	2,8	1	5	2
— chien	2,9	1	19	5,3
— pigeon . . .	1	7	180	80

C'est-à-dire : pour la grenouille, 1 molécule de nitrile oxalique est isotoxique :
à 1,66 molécule de nitrile malonique,
à 14 molécules de nitrile succinique,
à 37 molécules de nitrile pyrotartrique.

Pour le lapin, 1 molécule de nitrile malonique est isotoxique :
à 2,8 molécules de nitrile oxalique,
à 5 molécules de nitrile succinique,
à 2 molécules de nitrile pyrotartrique.

Pour le chien, 1 molécule de nitrile malonique est isotoxique :
à 2,9 molécules de nitrile oxalique,
à 19 molécules de nitrile succinique,
à 5,3 molécules de nitrile pyrotartrique.

Enfin, pour le pigeon, 1 molécule de nitrile oxalique est isotoxique :
à 7 molécules de nitrile malonique,
à 180 molécules de nitrile succinique,
à 80 molécules de nitrile pyrotartrique.

Indiquons enfin dans un tableau synoptique les doses mortelles pour différentes espèces d'animaux d'un poids moyen.

TABLEAU XXII.

	DOSE MORTELLE EN MILLIGRAMMES DE			
	NITRILE OXALIQUE	NITRILE MALONIQUE	NITRILE SUCCINIQUE	NITRILE PYROTARTRIQUE
Pour grenouille de 20 à 50 gr.	0,9—2,25	1,9—4,75	20—50	60—150
— lapin de 1000 à 3000 gr.	13—39	6—18	36—108	18—54
— chien de 3 à 5 kgr.	45—75	9,2—32	360—600	150—250
— pigeon de 300 à 400 gr.	2,7—3,6	24—32	600—800	360—380

CHAPITRE II.

Phénomènes et mécanisme de l'intoxication par les dinitriles.

L'action physiologique et toxique du nitrile malonique, comme nous le verrons bientôt, se présente avec tous les caractères qu'on a l'habitude de rencontrer chez la plupart des poisons qui ont acquis de l'intérêt au point de vue théorique ou thérapeutique.



Nous avons fait sa connaissance il y a une dizaine d'années déjà(1); ami fidèle, toujours le même, ignoré de tous, il nous a accompagné dans les différents domaines de l'expérimentation physiologique; dans nos moments de répit, nous allions le retrouver et nous mettions en action son influence sur tel appareil ou fonction dont les circonstances du moment nous permettaient plus facilement l'étude. Ayant acquis un nombre imposant de résultats, nous nous décidons enfin à le signaler à la curiosité du monde médical et savant.

Nous exposerons avec quelques détails les résultats de ces investigations multiples et variées sur l'action du nitrile malonique, nous contentant d'esquisser aux endroits voulus nos observations sur l'action toxique des trois autres dinitriles.

Grenouille.

Ainsi que nous le signalions déjà dans la description des propriétés chimiques et physiques du nitrile malonique, ce composé n'exerce aucune action irritante; le nitrile malonique en nature ou en solution concentrée étant appliqué sur la peau et sur les muqueuses, ou étant porté dans le tissu conjonctif sous cutané, aucune réaction inflammatoire n'apparaît ni chez la grenouille ni chez aucun autre animal; la patte d'une préparation réflexe de grenouille étant descendue dans une solution de nitrile malonique à 1 o/o, on ne voit survenir aucun mouvement réflexe; si l'on plonge dans cette même solution le nerf d'une préparation neuromusculaire, aucune contraction n'apparaît. Quel soit le mode d'administration, l'action locale n'intervient donc pour rien dans les phénomènes d'intoxication.

Si l'on injecte à une grenouille une dose simplement toxique, exactement mortelle, ou plusieurs fois mortelle, l'animal garde toujours pendant plusieurs minutes son état normal; cette période « prétoxique » devient évidemment de plus en plus courte à mesure que la dose s'élève.

(1) M. L. HENRY me remit en effet une partie du nitrile malonique qu'il venait d'obtenir en 1886. Ces recherches furent commencées au laboratoire de physiologie de M. le Professeur E. MASOIN, à Louvain, dont j'étais l'assistant à cette époque; elles furent ensuite poursuivies à l'Institut de physiologie d'E. DU BOIS REYMOND pendant les 3 années que je fus l'assistant de cet illustre physiologiste; enfin, depuis 1890 j'ai continué cette étude dans mon laboratoire. M. PAUL MASOIN étant devenu mon assistant en 1895, j'ai été heureux de trouver dans le fils de mon cher maître un collaborateur zèlé et habile, surtout que la découverte de l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis des dinitriles donna du coup à ces recherches une extension et une importance inattendues. HEYMANS.



Ainsi, pour la dose simplement mortelle, soit 0mg,1 par gramme, les premiers symptômes d'intoxication, parmi lesquels l'accélération respiratoire s'observe le plus aisément, apparaissent en moyenne après cinq minutes; pour une dose dix à vingt fois mortelle, les premiers symptômes se manifestent déjà après deux à trois minutes.

La période prétoxique est plus courte pour le nitrile oxalique, plus longue pour le nitrile succinique et le nitrile pyrotartrique. Ainsi, une dose de nitrile oxalique quelque peu inférieure à la dose mortelle, soit 0mg,025 par gramme provoque une accélération respiratoire après deux minutes environ; une dose voisine de la dose mortelle détermine presque aussitôt un arrêt de la respiration; *a fortiori*, en est-il de même pour les doses supérieures à la dose mortelle.

Nitrile malonique.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	DOSE DE NITRILE MALONIQUE	DOSE PAR GRAMME	PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION APRÈS
		mgr.	mgr.	
1	50	2,5	0,05	9 minutes
2	45	4,5	0,10	5 »
3	50	10,0	0,20	3 »

Nitrile succinique.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	DOSE DE NITRILE SUCCINIQUE	QUANTITÉ PAR GRAMME	PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION APRÈS
		mgr.	mgr.	
1	22	12	0,54	1 h.
2	39	40	1,02	0 h. 25 min.
3	36	60	1,66	0 h. 15 min.

Nitrile pyrotartrique.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	DOSE DE NITRILE PYROTARTRIQUE	QUANTITÉ PAR GRAMME	PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION APRÈS
		mgr.	mgr.	
1	25	50	2,0	0 h. 10 min.
2	30	80	2,66	0 h. 5 min.
3	25	75	3,0	Presque aussitôt.

Dans l'évolution de l'intoxication par le nitrile malonique nous distinguons deux périodes : la période d'excitation et la période de paralysie, à laquelle succède la mort ou le retour à l'état normal. La dose toxique suffisamment petite ne fera apparaître que la première période; après administration d'une dose plusieurs fois mortelle, la première période est de très courte durée et fait aussitôt place à la paralysie, celle-ci étant toujours relativement longue quelque élevée que soit la dose.

Quelques exemples de protocoles donneront une idée de l'évolution de l'intoxication.

Quatre grenouilles très analogues de 20 grammes.

0 h. 0 m. : Injection à chacune de 1,1 cc. de nitrile malonique à 4 0/0 soit $2^{mg},2$ par gramme.

Pendant les périodes d'absorption et d'établissement de l'état toxique, il existe une excitation générale : respiration et pulsations cardiaques accélérées; cette période dure trois à quatre minutes; bientôt la respiration devient pénible, difficile, les muscles nasaux, thoraciques et abdominaux interviennent activement après 4 minutes environ. Alors les mouvements généraux deviennent moins fréquents, moins étendus, moins énergiques; de temps en temps l'animal fait quelques petits sauts pour fuir; cet état dure de 4 à 18 minutes.

0 h. 15 à 20 m. : Les expirations volontaires diminuent de fréquence et d'intensité; les déglutitions pharyngiennes deviennent plus rares, l'animal rampe encore.

0 h. 20 à 25 m. : Bientôt il s'affaise, s'immobilise en son attitude naturelle; la respiration s'arrête; on peut le placer sur le dos; les réflexes généralisés sont conservés; les muscles pharyngiens ne se contractent plus; le cœur continue à battre.

1 h. : Le cœur est arrêté chez les quatre grenouilles, mais les réflexes sont conservés.

6 h. : Réflexes complètement abolis chez deux, chez deux autres encore légers réflexes; muscles, cœur, nerfs moteurs encore excitables directement.

Quoique les grenouilles ci-dessus aient reçu une dose 20 fois mortelle et au-delà, la mort n'est survenue au plus tôt qu'après une heure environ; après injection intraveineuse, elle survient à peine plus tôt; citons seulement un exemple : une grenouille de 50 grammes à laquelle nous injectons $0^{mg},15$ par gramme dans la veine abdominale ne meurt que 5 heures après l'injection.

Examinons les modifications qui surviennent dans les trois grandes fonctions de l'organisme animal, à savoir : la respiration, la circulation et les fonctions nerveuses cérébro-spinales. Ce sont les phénomènes respiratoires et les phénomènes vasomoteurs qui apparaissent en premier lieu dans l'intoxication malonique.

Si l'on dépasse légèrement la dose de $0^{mg},001$ par gramme d'animal, il apparaît généralement un léger stade d'intoxication : le premier phénomène qui se manifeste est une accélération de la respiration; de quarante à cinquante mouvements respiratoires par minute à l'état normal, ils s'élèvent à soixante, quatre-vingt et même à cent; il y a de la polypnée, les mouvements respiratoires étant plus superficiels et plus rapides.

Si la dose est supérieure en moyenne à $0^{mg},01$ par gramme, la respiration, d'abord accélérée mais superficielle, devient ensuite profonde, les muscles accessoires de l'inspiration et les muscles expiratoires entrent en activité : il y a de la dyspnée et l'animal prend l'attitude caractéristique de la respiration pénible. Si la dose dépasse en moyenne $0^{mg},1$ par gramme, la respiration dyspnéique mais fréquente se ralentit de plus en plus et finalement s'arrête : en employant le mot dans son sens éthymologique et en généralisant sa signification, nous disons qu'il y a apnée. Si la dose administrée est mortelle, l'apnée est définitive, tandis que pour une dose voisine de la dose mortelle, la respiration pulmonaire après s'être arrêtée des minutes, des heures, parfois un jour, peut reprendre et l'animal revient à l'état normal.

Ces modifications respiratoires nous paraissent être d'origine bulbaire : après la section de la moelle épinière, comme après l'ablation des lobes cérébraux, elles apparaissent encore de la même façon.

9 h. 25 m. : Section transversale de la moelle épinière au niveau de la troisième vertèbre cervicale.

9 h. 35 m. : 0,1 cc. de nitrile malonique à 2,5 o/o.

10 h. 5 m. : Respiration fréquente, peu étendue.

4 h. 15 m. : Encore quelques mouvements respiratoires.

4 h. 20 m. : Arrêt définitif de la respiration.

Les lobes cérébraux étant enlevés par cautérisation ou par le scalpel, les mêmes phénomènes respiratoires surviennent encore; si on les enlève au cours de la période d'accélération respiratoire, celle-ci persiste. Citons un exemple :

15 juillet 1888, au matin. : Cerveau détruit par cautérisation jusqu'au milieu des lobes optiques (confirmé par l'autopsie).

16 juillet à 9 h. : Respiration fréquente mais très superficielle, pupille rétrécie.



18 juillet, 8 h. 50 m. : État relativement normal; respiration 70 à 75 par minute (2, 3, 4 petites respirations, puis respirations plus profondes).

8 h. 55 m. : 0,18 cc. de nitrile malonique à 2,5 o/o.

8 h. 58 m. : Environ même nombre de mouvements respiratoires, mais plus étendus et contractions de la paroi abdominale.

9 h. 6 m : 75 à 80 respirations étendues.

9 h. 9 m. : 82 respirations.

9 h. 16 m. : 76 respirations; la pupille est plus dilatée.

9 h. 35 m. : 100 respir.; pupille large, exophtalmie considérable.

10 h. 15 m. : Respiration peu étendue et peu fréquente.

10 h. 55 m. : Respiration rare, paralysie.

1 h. : Mort.

Pendant le stade de polypnée ainsi que pendant la dyspnée avec respiration plus ou moins accélérée, les mouvements respiratoires sont réguliers; plus tard seulement, lorsque la respiration se ralentit et que l'animal est parésié ou paralysé, la respiration devient irrégulière et inégale.

. Appareil circulatoire. — Étudions d'abord l'action du nitrile malonique sur la fréquenee du cœur et relatons à cet effet deux séries d'expériences.

I. Grenouille de 50 *grammes.*

—o h. 15 m. : Fixée et mise à nu du cœur.

—o h. 10 m. : Pulsations cardiaques, 42; respirations, 36.

+o h. 0 m. : 0,2 cc. de nitrile malonique à 2,5 o/o = o^{mg},1 par gramme.

o h. 4 m. : Pulsations cardiaques, 40; respirations, 60—70.

o h. 15 m. : — 42; — 56.

o h. 20 m. : — 42; — 60.

o h. 25 m : — 42; — 60.

o h. 40 m. : — 42; — 70.

3 h. 50 m. : — 52; — o (accélération passagère des pulsations due à l'arrêt de la respiration ?)

6 h. : Pulsations cardiaques, 45; respiration, o.

25 h. : — 42; — o (réflexes bien conservés)

30 h. : — 40; — o.

46 h. : — 24; — o.

II. Grenouille de 45 *grammes.*

—o h. 52 m. : Destruction du bulbe par cautérisation, mise à nu du cœur.

—o h. 31 m. : Pulsations cardiaques, 32.

—o h. 21 m. : — 54.

−o h. 14 :	Pulsations cardiaques, 51.		
—o h. 5 :	—	53.	
o h. 0 :	0,2 cc. de nitrile malonique à 2,5 o/o soit $0^{mg},11$ par gramme.		
+o h. 4 :	Pulsations cardiaques, 52 par minute.		
o h. 8 :	—	51.	
o h. 20 :	—	45.	
o h. 30 :	—	44 (plus faibles).	
o h. 40 :	—	40.	
o h. 45 :	—	36.	
1 h. 0 :	—	35.	
1 h. 15 :	—	32.	
1 h. 20 :	—	28.	
2 h. 0 :	—	25 à 30 (très faibles).	

Ces expériences démontrent que le nitrile malonique ne détermine pas l'accélération du cœur, mais seulement, et cela pendant la période de paralysie, un ralentissement des contractions et finalement l'arrêt, celui-ci survenant toujours et parfois très longtemps après l'arrêt de la respiration; la respiration s'arrête toujours avant le cœur.

Le cœur arrêté est toujours excitable mécaniquement. Relevons déjà ici, comme le démontrent les expériences relatées page 106, que le cœur cesse généralement de battre avant que les réflexes aient disparu.

Si la fréquence du cœur n'est pas augmentée au cours de la période d'intoxication par le nitrile malonique, il n'en est pas de même de l'amplitude de la contraction auriculaire et ventriculaire.

L'inspection du cœur mis à nu suffit à démontrer que la dilatation des oreillettes et du ventricule devient notablement plus grande; le cœur se remplit manifestement davantage, et se vide aussi promptement qu'à l'état normal; la systole est franche et complète. Bien que la fréquence cardiaque ne soit pas plus grande, l'intensité du courant sanguin est donc augmentée; il en est probablement de même de la pression sanguine, question sur laquelle nous reviendrons à propos du lapin.

Pendant la période de paralysie, le cœur se ralentit peu à peu et se remplit de moins en moins, tout en demeurant régulier. Lorsque la fréquence des battements tombe au dessous de 20 par minute, on voit apparaître habituellement d'une manière bien nette et visible à l'œil nu, les trois stades de la révolution ventriculaire : le ventricule à la fin de la systole se relâche sans se remplir de sang, sans se colorer, il s'aplatit simplement; puis survient la contraction des oreillettes qui lancent le sang dans les ventricules qui se bombent, se colorent et se contractent aussitôt. C'est cette disjonction entre la période de relâchement et de la diastole ventriculaire, déjà visible à l'œil nu, qui mérite d'être mentionnée.

Le cœur s'arrête en diastole, sans être cependant fortement distendu par le sang; mais si l'on pratique l'autopsie après apparition de la rigidité musculaire, on notera surtout la systole : dans cette distinction quant au moment de l'autopsie gît sans doute l'explication des divergences d'opinions exprimées à propos d'autres substances sur l'arrêt du cœur.

Les modifications vasomotrices qui surviennent pendant l'intoxication par le nitrile malonique seront étudiées en détail à propos du lapin; contentons-nous ici de signaler qu'elles existent également chez la grenouille : en même temps que les modifications respiratoires, par conséquent au début de l'intoxication, il se produit une rougeur intense du côté de la muqueuse buccale; cette hyperhémie persiste un certain temps mais diminue à mesure que l'intoxication devient plus profonde; pendant la période de paralysie il existe au contraire une pâleur de cette muqueuse. Après ablation de la voûte crânienne, on observe que les vaisseaux des méninges, et surtout le réseau vasculaire rétro-orbitaire, sont également dilatés. C'est ainsi qu'une grenouille de 45 grammes, dont les lobes cérébraux sont mis à nu et à laquelle nous injectons 2 cc. de nitrile malonique à 2,5 o/o, présente 10 à 15 minutes après l'injection les symptômes suivants : respiration accélérée, dilatation pupillaire, globes oculaires plus saillants, vaisseaux rétro-orbitaires et méningitiques plus dilatés. La rougeur du côté de la muqueuse buccale et des méninges est due réellement à la dilatation vasculaire directement observée, et non pas seulement à l'artérialisation plus grande du sang.

Que l'on considère n'importe quel moment de l'intoxication par le nitrile malonique, le sang veineux n'acquiert jamais la coloration rouge caractéristique de l'intoxication par le cyanogène ou par l'acide cyanhydrique et qui se retrouve même sur le cadavre (1). Pendant la période d'intoxication, par suite de la ventilation pulmonaire plus grande, de l'augmentation d'intensité du courant circulatoire, le sang veineux devient moins noir, même rouge dans les capillaires et les veinules; mais dans les grosses veines et dans l'oreillette droite le sang est toujours plus foncé que dans l'oreillette gauche. C'est ce qui s'observe facilement après ouverture du thorax et du péricarde; si on veut éviter les grandes lésions et afin de rendre l'expérience plus démonstrative, on peut se contenter de faire une courte incision médiane à la peau de l'abdomen et d'isoler avec une aiguille mousse la veine abdominale dont la coloration peut ainsi être observée à chaque moment de l'intoxication.

(1) Cfr. R. KOBERT : Ueber Cyanmethaemoglobin und den Nachweis der Blausäure; Stuttgart, 1891, p. 1 et suiv.



Système nerveux. — En dehors des phénomènes respiratoires et vasomoteurs et quasi en même temps qu'eux, apparaît de l'agitation générale. L'attitude de l'animal est plus tendue, il cherche à s'échapper, saute à chaque instant, spontanément ou sous la moindre excitation. Au bout de 10 à 15 minutes pour les doses plusieurs fois mortelles, plus tard pour les doses moins fortes, les mouvements jusqu'alors exagérés et normalement coordonnées deviennent moins intenses, moins rapides, moins fréquents; le saut est moins prompt et moins étendu (parésie); bientôt il ne se produit plus et la grenouille marche alors à quatre pattes, mais l'attitude est encore normale; placée sur le dos, la grenouille se redresse. Plus tard, tout mouvement spontané disparaît et bientôt aussi tout mouvement coordonné : placée sur le dos, la grenouille ne se redresse plus. Enfin le tonus musculaire fait complètement défaut, l'animal est absolument flasque, paralysé. A ce stade de la période paralytique, la respiration pulmonaire, quoique ralentie et dyspnéique, persiste un certain temps encore; le cœur se contracte moins souvent, mais énergiquement; toute excitation cutanée, d'après son intensité, provoque des mouvements réflexes plus ou moins étendus. L'excitabilité réflexe, quasi normale au début de la paralysie, diminue peu à peu, mais elle existe encore toujours au moment où le cœur s'arrête et parfois même elle persiste quelque temps après l'arrêt du cœur.

L'ordre de succession de la paralysie dans les différents centres du système cérébrospinal nous paraît donc être le suivant : d'abord, paralysie des centres cérébraux (des centres moteurs et coordinateurs), ensuite paralysie des centres bulbaires, respiratoire d'abord, et circulatoires ensuite, enfin paralysie des centres réflexes.

La disparition des réflexes est, en effet, d'origine spinale, comme les expériences habituelles le prouvent : les solutions même concentrées de nitrile malonique n'insensibilisent pas la peau; les solutions de nitrile malonique d'un pouvoir isotonique voisin de celui de la solution physiologique de chlorure de sodium, sont aussi inoffensives pour le nerf sensitif, pour le nerf moteur et pour le muscle que la solution physiologique elle-même.

Citons l'expérience suivante :

12 h. 30 m. : Deux préparations neuromusculaires; un des nerfs sciatiques plonge dans la solution physiologique, l'autre dans la solution physiologique renfermant 0,5 o/o de nitrile malonique.

12 h. 55 m. : Vingt-cinq minutes après, l'électrode bimétallique appli. qué sur l'un et l'autre nerf au niveau de la région qui a plongé dans la solution provoque des contractions égales dans les deux muscles.

Chez les grenouilles intoxiquées rapidement par le nitrile malonique, chez lesquelles la respiration et le cœur sont arrêtés, ainsi que les réflexes abolis, les nerfs moteurs et les muscles sont encore excitables au même degré que ceux d'une préparation neuromusculaire.

Le muscle gastrocnémien et le muscle semimembraneux des grenouilles intoxiquées par une forte dose de nitrile malonique se comportent absolument comme les muscles d'une grenouille normale ou paralysée par le curare; la contraction simple ou clonique ne se distingue pas de celle du muscle normal, les phénomènes de fatigue n'apparaissent pas plus tôt. Par conséquent, l'énergie potentielle d'un muscle provenant d'un animal mort par le nitrile malonique se transforme de la même manière et en même quantité que pour le muscle normal. Il devient dès lors difficile d'admettre que le nitrile malonique exerce une action inhibitive sur les processus d'oxydation de la substance musculaire.

Les mouvements ciliaires persistent également longtemps : après la disparition des réflexes, on observe que la poudre de charbon appliquée sur la muqueuse palatine et pharyngienne est encore entraînée vers l'estomac.

D'après l'exposé qui précède, le nitrile malonique ne déterminerait qu'une période d'excitation suivie d'une période de dépression et de paralysie. Nous avons parfois noté l'existence de convulsions accompagnées de cris; ces phénomènes ne présentant aucun caractère de constance, il n'y a pas lieu d'admettre une période convulsive ou tétanique.

L'intoxication de la grenouille par le nitrile oxalique se distingue de celle par le nitrile malonique, surtout en ce que, les deux dinitriles étant injectés à dose isotoxique, la durée de l'intoxication est notablement plus courte pour le nitrile oxalique que pour le nitrile maloniqne.

Les mouvements respiratoires cessent rapidement, et de bonne heure aussi, notablement plus tôt que dans l'intoxication malonique, apparaissent la paralysie et les convulsions. D'autre part, un animal qui a présenté des symptômes d'intoxication par le nitrile oxalique revient à l'état normal en un laps de temps beaucoup plus court que lors de l'intoxication malonique; tandis que dans cette dernière, le retour à l'état normal nécessite fréquemment deux à trois jours, dans l'intoxication par le nitrile oxalique il est souvent complet après vingt-quatre heures.

Les nitriles succinique et pyrotartrique possèdent sur la respiration une action analogue à celle du nitrile malonique; comme celui-ci également, ils déterminent des modifications vasomotrices que l'on peut aisément constater sur la muqueuse buccale; mais chez tous deux cette action est moins développée et moins constante.

Ces deux dinitriles semblent, en outre, différer du nitrile malonique par le terrain d'action : ils affectent le système locomoteur à un degré bien plus marqué que leur aîné dans la série ; et tandis que, d'une manière générale, le nitrile succinique détermine surtout des phénomènes de paralysie, d'une durée très longue parfois, le nitrile pyrotartrique détermine, bien plus que les deux autres, des phénomènes convulsifs.

La durée des accidents est plus longue aussi pour les deux derniers dinitriles que pour le nitrile malonique ; ce caractère est surtout marqué pour le nitrile succinique.

Lapin.

Avant d'exposer les résultats que nous ont donnés les recherches sur les phénomènes et le mécanisme de l'action toxique du nitrile malonique, étudions la toxicité elle-même de ce nitrile sous quelques-unes de ses faces.

Nous avons démontré plus haut que la dose mortelle du nitrile malonique administré par voie hypodermique était de 6 à 6^{mg},5 par kilogramme d'animal ; administrée par voie intraveineuse (veine marginale de l'oreille), la dose demeure sensiblement la même.

La diminution, si tant est qu'elle existe, atteint au maximum 0^{mg},5 par kilogramme, ainsi que le démontre le tableau suivant.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	DOSE TOTALE EN MILLIGRAMMES	MILLIGRAMMES PAR KILOGRAMME	— SURVIE. + MORT	OBSERVATIONS
1	2270	9,24	4,1	—	Le nitrile malonique a été administré par voie intraveineuse (veine marginale).
2	2345	9,90	4,2	—	
3	2650	11,22	4,2	—	
4	2348	10,56	4,5	—	
5	1330	6,95	5,2	—	
6	2368	13,20	5,5	—	
7	2498	14,52	5,8	—	

La dose qui est mortelle par la voie stomacale est supérieure à la dose mortelle par voie hypodermique ou par voie intraveineuse, mais pas à un haut degré ; la dose justement mortelle par voie stomacale équivaut sensiblement à la quantité maximale qu'on peut administrer par voie hypodermique sous forme de doses non mortelles, mais rapprochées et suffisantes pour tenir l'animal dans un état d'intoxication

continu qui finalement devient mortel. Vu la réplétion variable mais toujours considérable de l'estomac du lapin, les conditions d'absorption sont évidemment différentes d'animal à animal, et dès lors la détermination de la dose mortelle par voie stomacale présente moins d'intérêt.

L'organisme du lapin ne s'habitue pas à l'action toxique du nitrile malonique : nous avons donné journellement pendant des semaines (jusqu'à sept semaines) des doses toxiques de 3 à 4 milligrammes par kilogramme, à la suite de chaque dose les mêmes phénomènes d'intoxication se reproduisaient, et cela avec une intensité toujours égale au moins. A la suite de l'administration répétée du nitrile malonique, les phénomènes de l'accoutumance ne surviennent donc pas.

Il en est de même des autres dinitriles.

Au contraire, à la suite d'une intoxication par le nitrile malonique, l'organisme du lapin devient plus sensible à ce poison; il y a action cumulative.

La dose mortelle de 6 à $6^{mg},5$ par kilogramme n'est atteinte que par des lapins neufs, vigoureux. Que l'on administre au premier jour à un lapin neuf une dose voisine de la dose mortelle, 5 à 6 milligr. par kilogramme, et que l'animal après un stade d'intoxication profonde, de 3 à 5 heures par exemple, revienne à l'état normal, si on lui injecte vingt-quatre heures plus tard la même dose, l'animal succombe presque toujours d'une manière rapide. Que l'on donne à un lapin neuf une dose toxique de 2 à 4 milligrammes par kilogramme et que l'on répète journellement la dose de nitrile malonique, en l'augmentant peu à peu, la mort survient à partir de 4 à 5 milligrammes par kilogramme, par conséquent pour une dose qui n'est pas fatale chez un lapin neuf. Donc la résistance du lapin vis-à-vis du nitrile malonique est diminuée par des doses antérieures : il y a accumulation de son action toxique.

Toutefois cette augmentation de la toxicité du nitrile malonique ne comporte que 2 à $2^{mg},5$ par kilogramme; même en l'espace de douze heures on peut répéter chez un même lapin trois à cinq fois la dose de 3 jusqu'à 4 milligrammes par kilogramme, sans déterminer la mort. L'effet cumulatif tout en étant réel est donc circonscrit dans des limites de temps assez étroites.

Pour expliquer les phénomènes d'accumulation, on invoque à propos d'autres poisons la lenteur de l'absorption; cette cause peut être écartée ici, car les mêmes phénomènes d'accumulation surviennent après l'administration par voie intraveineuse; on invoque également la fixation plus ou moins durable du poison sur le protoplasme vivant, la lenteur de l'élimination, etc. L'explication du phénomène d'accumulation présenté

par le nitrile malonique se présentera d'elle-même quand nous aurons pris connaissance du mécanisme chimique de son action. Nous y reviendrons en lieu et place.

Chez le lapin comme chez la grenouille, l'intoxication par le nitrile malonique présente deux périodes, une période d'excitation et une période de dépression. Cette distinction est fondée en fait, car les doses de 1 à 3 milligrammes par kilogramme ne déterminent que la période d'excitation; toutes les fonctions après avoir offert un état d'excitation tendent à reprendre l'état normal sans présenter une oscillation négative sensible.

La période d'intoxication survient au plus tard vingt à trente minutes après l'administration, comme c'est le cas pour les petites doses toxiques de 1 à 3 milligrammes; si après ce laps de temps la suractivité d'aucune fonction, surtout de la respiration et de la circulation, ne s'est pas manifestée, aucun phénomène apparent d'intoxication ne surviendra plus : la dose administrée était inférieure à la limite de la dose toxique capable de modifier les mouvements mécaniques des fonctions vitales. La période d'excitation déterminée par des doses de 2 à 4 milligrammes par kilogramme dure en moyenne de vingt-cinq à quarante minntes; après ce temps, l'excitation fait place au fonctionnement normal (2 à 3 milligrammes) ou à l'état de dépression (3 à 4 milligrammes par kilogramme).

Si de 4 milligrammes l'on porte peu à peu la dose de nitrile malonique à la dose mortelle de 6 milligrammes, la période d'excitation devient de plus en plus courte; pour la dose de 6 à 6^{mg},5, elle dure de cinq à quinze minutes; pour la dose plusieurs fois mortelle, elle peut n'exister que pendant trois à cinq minutes.

La période de dépression, nulle pour les doses de 1 à 3 milligrammes, apparaît et devient rapidement longue pour les doses plus élevées; pour les doses de 4 à 6 milligrammes, elle varie de 30 minutes à plusieurs heures. Il n'est pas rare de voir des lapins intoxiqués par des doses non mortelles se trouver pendant des heures, six à douze heures, et même davantage, dans un état de dépression profonde, puis les voir revenir lentement à l'état normal.

La période de dépression se raccourcit à mesure qu'on dépasse davantage la dose mortelle; toutefois elle reste toujours plus longue, de quinze à trente minutes, que la période d'excitation.

L'apparition de l'intoxication par le nitrile malonique, l'évolution de celle-ci vers la mort, ou le retour à l'état normal, exigent donc toujours un temps relativement long; l'action toxique du nitrile malonique n'est ni aussi rapide ni aussi foudroyante que celle du nitrile oxalique



et que celle de l'acide cyanhydrique. Par contre, le nitrile succinique et le nitrile pyrotartrique possèdent une action toxique qui se manifeste avec moins de rapidité que celle du nitrile malonique.

La lenteur de l'intoxication par le nitrile malonique, ou par les deux autres dinitriles supérieurs après leur administration par voie hypodermique, n'est pas due à l'absorption lente du poison; après injection intraveineuse d'une dose une ou plusieurs fois mortelle, les symptômes d'intoxication apparaissent à peine quelques minutes, 3 à 5 minutes, plus tôt. La mort survient sensiblement dans le même intervalle de temps pour les deux modes d'administration.

Après administration par voie stomacale d'une forte dose de nitrile malonique, les phénomènes d'intoxication apparaissent avec un retard de cinq à dix minutes, et l'évolution ultérieure de l'intoxication est influencée considérablement par les conditions d'absorption gastro-intestinale.

Étudions successivement d'une manière détaillée les symptômes de l'intoxication par le nitrile malonique et cela dans l'ordre suivant : 1° Respiration; 2° Circulation; 3° Phénomènes vasomoteurs; 4° Système nerveux; 5° Température; 6° Perte de calorique; 7° Échanges respiratoires; 8° Élimination urinaire; 9° Modification chimique du nitrile malonique.

I. — RESPIRATION.

La fréquence respiratoire du lapin normal varie au moins du simple au double d'après les influences particulières, nous pouvons dire physiologiques, dans lesquelles l'animal se trouve; mais quelle que soit cette fréquence, 40 à 110 par minute, celle-ci augmente toujours d'une manière notable pendant la période d'excitation de l'intoxication malonique; elle s'élève à 80, à 100, 150 et même à 180 par minute. Cette respiration rapide et superficielle revêt le type de la polypnée thermique; nous pouvons la qualifier du nom générique de polypnée. Peu à peu elle devient pénible, difficile, dyspnéique. Le lapin prend alors une attitude caractéristique : la tête est fléchie en arrière sur l'épine cervicale, il est campé sur ses pattes de devant; le battement des ailes du nez est très marqué; tous les muscles inspirateurs semblent entrer en activité; les muscles abdominaux interviennent activement dans l'expiration. La polypnée d'abord et la dyspnée ensuite constituent un des phénomènes les plus caractéristiques de l'intoxication par le nitrile malonique. Celui-ci constitue un poison respiratoire, non seulement pour la grenouille et le lapin, mais pour tous les vertébrés, y compris les poissons, auxquels nous l'avons administré également.

La respiration dyspnéique, d'abord accélérée, se ralentit ensuite et tombe au-dessous de la normale à mesure que la période de dépression et de paralysie progresse.

Le rythme respiratoire, si irrégulier, si inégal à l'état normal chez le lapin, devient relativement régulier et égal pendant le stade de polypnée; au début de la dyspnée, il se produit seulement un effort expiratoire maximal. Plus tard, la respiration devient irrégulière et intermittente, des pauses de plus en plus longues interrompant le mouvement respiratoire.

Le volume respiratoire présente une courbe d'abord ascendante, puis descendante jusqu'à zéro dans l'intoxication mortelle; l'augmentation de volume peut atteindre le double et jusqu'au quadruple du volume respiratoire normal; le volume respiratoire maximal coïncide avec le maximum de fréquence de la respiration, celle-ci étant simplement polypnéique ou dyspnéique.

Pendant la polypnée et la dyspnée, la position respiratoire moyenne se rapproche de la position inspiratoire maximale, l'air résidual augmente donc. Le mouvement expiratoire est bref, le mouvement inspiratoire est prolongé; les muscles inspirateurs demeurent en état de contraction pour ainsi dire permanente et la position n'est levée partiellement que par l'activité simultanée de tous les muscles expirateurs, spécialement des muscles abdominaux.

Le nitrile malonique, en tant que poison respiratoire, est donc avant tout un stimulant de l'inspiration. Peu à peu le tétanos inspiratoire se relâche, les muscles inspirateurs s'épuisent et se paralysent au moins partiellement; les muscles expirateurs abdominaux fonctionnent presque seuls et servent à la ventilation pulmonaire. La paralysie s'étendant, les muscles abdominaux sont entrepris à leur tour et la respiration s'arrête définitivement.

A ce moment le cœur se trouve encore dans un état d'activité assez marquée. La mort du lapin par le nitrile malonique débute toujours par l'arrêt de la respiration; il en est de même chez tous les mammifères et les oiseaux.

Cette description générale des modifications respiratoires, survenant dans l'intoxication par le nitrile malonique, constitue la synthèse des données fournies par l'observation directe des mouvements respiratoires, par les graphiques obtenus à l'aide du tambour de Marey et de l'aéropléthysmographe de Gad (1), et par les graphiques de la pression sanguine.

(1) Gad, Heymans et Masoin : *Traité de physiologie*; 1894.



Les modifications respiratoires décrites surviennent encore après section des deux pneumogastriques, après narcose par le chloral et après destruction de l'écorce cérébrale des deux hémisphères. Sans y insister, nous concluons que leur cause médiate ou immédiate se trouve donc dans le centre respiratoire du bulbe.

Les doses de 1 à 4 milligr. de nitrile malonique par kilogr. constituent pour le lapin un des plus puissants stimulants de la respiration, dans le cas où celle-ci faiblit, ou tend à s'arrêter pour l'une ou l'autre cause.

II. — CIRCULATION.

Fréquence. — Contrairement à ce que nous avons signalé pour la grenouille, les pulsations cardiaques du lapin sont accélérées pendant la période d'excitation, comme le démontrent la numération et le toucher, ainsi que les graphiques de la pulsation artérielle.

Pour 130 à 160 battements cardiaques avant l'injection, et immédiatement après chez un lapin non fixé, on note bientôt 200 battements à la minute, chiffre qui croît encore à mesure que la période d'excitation s'établit. Cette accélération cardiaque persiste aussi longtemps que l'accélération respiratoire et la vasodilatation; elle diminue et disparaît à la période de paralysie, période pendant laquelle les contractions cardiaques descendent à 100, à 80 et même à 50 si l'intoxication marche vers la mort.

L'ampleur des contractions cardiaques devient plus grande, comme l'indiquent déjà les battements cardiaques plus sensibles, l'inspection directe du cœur mis à nu, ainsi que les graphiques de la pression artérielle (voir graphiques 1, 2, 3 du lapin II). En même temps que le cœur s'accélère, la pression sanguine moyenne s'élève. Cette augmentation de la pression n'est toutefois pas aussi persistante que l'accélération des pulsations cardiaques; bientôt elle disparaît et devient sousnormale. Au moment où la respiration s'arrête, la pression sanguine moyenne est d'environ un quart de la pression normale.

L'amplitude des oscillations pulsatives augmente, même pendant le stade d'élévation de la pression, ce qui indique que cette élévation n'est pas seulement le fait d'une vasoconstriction, mais aussi la conséquence d'un renforcement de la contraction ventriculaire.

L'oscillation pulsative est particulièrement considérable pendant le stade d'abaissement de la pression sanguine; la pression maximale demeure tout un temps supérieure à la pression maximale normale, et ne

devient inférieure à cette dernière qu'insensiblement et à mesure que la pression minimale ainsi que la pression moyenne se rapprochent de zéro.

La contraction ventriculaire développe donc d'abord une tension susnormale; puis, pendant un certain temps, une tension normale ou voisine de celle-ci; sur la courbe de l'oscillation pulsatile artérielle, nous relevons seulement que l'ondulation dicrote se rapproche du sommet pendant le stade de pression susnormale et de la base pendant le stade de pression subnormale.

Ainsi que nous le disions déjà, le cœur continue encore à battre après l'arrêt de la respiration, parfois pendant cinq à dix minutes, comme le toucher le démontre, et comme on peut le constater *de visu* si l'on ouvre la cage thoracique immédiatement après la cessation de la respiration. Ces contractions cardiaques postrespiratoires sont d'abord régulières, rythmiques, et se manifestent dans le graphique par des oscillations pulsatiles; elles deviennent ensuite arythmiques, irrégulières et partielles.

A l'ouverture du thorax pratiquée plusieurs minutes après cessation de tout mouvement respiratoire, on trouve un cœur absolument immobile; il suffit d'inciser le péricarde et de permettre ainsi à la dessication de produire son action irritante, ou bien d'exciter mécaniquement le cœur, pour voir se produire aussitôt une série de contractions irrégulières dans l'oreillette et le ventricule. L'arrêt du cœur n'est donc pas dû à la disparition de l'excitabilité du myocarde.

Le sang de l'oreillette et du ventricule gauche des animaux morts par l'intoxication du nitrile malonique est toujours d'un rouge artériel; par conséquent, s'il est vrai que la mort ou l'agonie débute par l'arrêt de la respiration, la cause de l'arrêt du cœur, la cause proprement dite de la mort n'est pourtant pas l'asphyxie. Nous devons admettre que l'action toxique mortelle s'exerce presque simultanément sur les centres respiratoires et circulatoires, si indissolublement liés dans toutes les manifestations vitales.

Le sang de l'oreillette et du ventricule droit est toujours d'un noir veineux; de même, à n'importe quelle période de l'intoxication, quelle que soit la dose de nitrile malonique, le sang des veines jugulaires ou autres grosses veines n'acquiert jamais la coloration nettement rouge du sang artériel.

La ventilation pulmonaire plus intense, le courant sanguin plus rapide, puis la diminution des processus d'oxydation, fait dont nous démontrerons plus loin l'existence, ont pour conséquence que le sang devient moins veineux dans les capillaires et retourne au cœur daus un état semi-artériel; mais la coloration rouge intense de l'intoxication par l'acide cyanhydrique et le cyanogène ne survient pas.



III. — Phénomènes vasomoteurs.

L'appareil vasomoteur préside normalement à la distribution adéquate de la masse sanguine dans les différents domaines circulatoires, suivant les états physiologiques dans lesquels les divers appareils de l'organisme animal se trouvent. L'état d'être des fonctions végétatives et des fonctions animales, y compris les fonctions cérébrales, détermine, par l'intermédiaire des réflexes vasomoteurs, de la vasoconstriction et de la vasodilatation.

Les oreilles du lapin se prêtent admirablement à l'étude d'une série de phénomènes vasomoteurs; Schiff y découvrit le rythme vasculaire qui porte son nom et qui est lié normalement, d'après nous, à des oscillations respiratoires et circulatoires; il est influencé comme le cœur et la respiration par presque toute excitation centripète.

La circulation dans l'oreille du lapin est modifiée d'une manière sensible dans la plupart des états normaux, attendu que ceux-ci s'accompagnent toujours, quoique à des degrés divers, d'une modification de la circulation et de la respiration.

C'est ainsi que la vasodilatation passagère et suivie de la vasoconstriction des vaisseaux de l'oreille du lapin est signalée au cours de la plupart des intoxications, entre autres, pendant l'intoxication par l'acide cyanhydrique et les cyanures.

Mais nous croyons pouvoir affirmer de la manière la plus catégorique, que de toutes les substances dont l'action vasomotrice a été étudiée jusqu'ici, le nitrile malonique est celle qui fait apparaître les phénomènes vasomoteurs de la manière la plus nette et la plus constante; cette substance, qui est un modificateur cardiaque puissant, constitue au même degré un agent vasomoteur. Pour autant qu'on veuille utiliser les modifications fonctionnelles déterminées par certaines substances ou médicaments, afin de combattre un symptôme fonctionnel contraire, pour autant que ce traitement symptomatique soit efficace, nous croyons pouvoir prédire au nitrile malonique des indications analogues à celles du nitrite d'amyle, de la nitroglycérine, de l'eau de laurier-cerise, etc. dans le traitement symptomatique de nombreux états pathologiques en tant que modificateur de la pression sanguine et de la respiration. Quelle que soit la dose de nitrile malonique administrée, dose simplement toxique, simplement mortelle ou supérieure à celle-ci, il survient toujours pendant la période d'intoxication un stade de dilatation dans les vaisseaux de l'oreille du lapin. Pour la dose de 3 à 5 milligrammes par kilogramme, le rythme de Schiff apparaît de plus en plus nettement

cinq à quinze minutes après l'administration de la substance; une vasodilatation progressive envahit tout le système circulatoire, puis il s'établit un état de vasodilatation qui s'éteint insensiblement par l'envahissement progressif d'un rythme de vasoconstriction. Ce rythme des vaisseaux auriculaires, qui à l'état normal subit de nombreuses irrégularités, est très espacé et peu accentué, devient alors fréquent, plus ou moins régulier, mais se fait surtout remarquer par son intensité.

L'état de vasodilatation est d'abord de courte durée; il se prolonge ensuite de plus en plus à mesure que l'intoxication générale progresse, que la période d'excitation se produit; en même temps, le stade de vasoconstriction devient de plus en plus court, le rythme vasoconstricteur et vasodilatateur interrompt seulement l'état de vasodilatation; finalement, l'état de vasodilatation demeure à l'état permanent et dure cinq, quinze et jusque trente minutes; de plus courte durée pour les doses faibles et pour les doses fortes, il dure en moyenne de quinze à trente minutes pour les doses de 3 à 5 milligrammes par kilogramme.

Si l'intoxication n'a pas été suffisante pour déterminer la période de paralysie, l'état de vasodilatation disparaît, et cela en présentant un stade rythmique de vasoconstriction et de vasodilatation inverse de celui décrit plus haut. La vasoconstriction, d'abord incomplète et fugace, gagne insensiblement en intensité et en durée; dans une dernière période enfin, la circulation auriculaire rentre dans son état primordial.

Le nitrile malonique permet de faire à chaque instant et d'une manière certaine une démonstration classique du rythme de Schiff et de la dilatation vasculaire.

Aucun autre moyen, ni la section du sympathique et du nerf grand auriculaire, ni le nitrite d'amyle, n'est à même de provoquer dans l'oreille du lapin une vasodilatation plus grande que celle déterminée par le nitrile malonique; la vasodilatation auriculaire qui survient pendant la période d'excitation de l'intoxication par cette substance est maximale.

Quel est le mécanisme de cette vasodilatation déterminée par le nitrile malonique?

Disons d'abord qu'au début du stade de la vasodilatation celle-ci disparaît encore à la suite de modifications respiratoires, circulatoires ou des mouvements du corps spontanés ou provoqués. Ensuite, toute excitation cutanée peut, à ce moment, déterminer la vasoconstriction auriculaire sans devoir provoquer en même temps une modification mécanique directement perceptible dans l'attitude de l'animal, dans la respiration ou dans les mouvements cardiaques. Une excitation directe de la



peau de l'oreille exerce une grande influence sur l'état circulatoire de cet organe; c'est ainsi que l'application du froid, du chaud (haleine) ou d'une pression (pointe d'aiguille) sur l'oreille provoque aussitôt la vasoconstriction passagère de tous les vaisseaux auriculaires; ce réflexe vasoconstricteur est bilatéral.

Quand l'état de vasodilatation existe depuis quelques minutes, et que l'intoxication est devenue suffisamment profonde, la vasodilatation ne disparaît plus, ni par les mouvements de l'animal, ni par aucune excitation cutanée; aucun réflexe vasomoteur ne se manifeste plus sur l'oreille du lapin.

Toutefois, au cours de ce stade de vasodilatation permanente, l'électrisation du bout céphalique du sympathique cervical détermine encore la vasoconstriction auriculaire : la conductibilité des nerfs vasoconstricteurs, la transmission de l'excitation aux fibres de la couche musculaire, la contractilité de cette dernière qui persiste pendant l'état de vasodilatation, constitue un premier argument qui parle contre l'action vasculaire périphérique du nitrile malonique et milite en faveur de son action centrale sur les nerfs vasomoteurs.

Une preuve péremptoire, d'après nous, de l'action du nitrile malonique sur le centre vasomoteur de l'oreille, est fournie par l'expérience suivante, dont nous exposons d'abord les prémisses.

Depuis l'expérience mémorable de CLAUDE BERNARD de la section du sympathique cervical, on sait que cette section pratiquée chez le lapin est suivie de la congestion des oreilles et de la conjonctive, ainsi que d'un rétrécissement pupillaire.

Si nous pratiquons au préalable la résection du sympathique avec ou sans le nerf dépresseur, et que nous provoquons ensuite l'intoxication par le nitrile malonique après quelques minutes, quelques heures, quelques jours ou quelques semaines, nous observons toujours que la vasodilatation préexistante, celle qui résulte de la section des nerfs vasoconstricteurs renfermés dans le sympathique, augmente manifestement pendant la période d'intoxication, et cela, à un degré d'autant plus élevé que la vasodilatation préexistante était moindre; le rythme vasodilatateur et vasoconstricteur apparaît encore dans l'oreille du côté où le sympathique a été sectionné.

Les expériences de MOREAU (1), que nous pouvons confirmer par de

(1) MOREAU : *Sur le rôle du sympathique cervical et du nerf grand auriculaire dans la vascularisation de l'oreille du lapin*; Paris, 1872.



nombreuses expériences personnelles, ont démontré que la section du sympathique cervical, combinée à celle du grand auriculaire, est suivie d'une vasodilatation plus grande que celle du sympathique seul; que la vasodilatation auriculaire qui suit la section du sympathique seul augmente encore si l'on sectionne ensuite le nerf grand auriculaire. Après la section de ces deux nerfs, la vasodilatation auriculaire du lapin est également maximale.

Nous avons fait suivre la section de ces nerfs de celle du petit auriculaire, du facial et du trijumeau (section intracrânienne) et nous n'avons jamais observé une augmentation de la vasodilatation préexistante. Nous en concluons que les vaisseaux de l'oreille du lapin sont innervés uniquement par la voie du grand sympathique cervical et par la voie du grand auriculaire, celui-ci recevant ses filets vasomoteurs, non pas directement de la moelle épinière cervicale supérieure, mais indirectement de la moelle cervicale inférieure par l'intermédiaire du nerf vertébral qui accompagne l'artère vertébrale (1).

Cette conclusion est confirmée et démontrée par les phénomènes circulatoires qui surviennent au cours de l'intoxication par le nitrile malonique, après la section du sympathique et du grand auriculaire, ainsi que des autres nerfs précités. En effet, si nous intoxiquons un lapin après la double section du sympathique et du grand auriculaire, la vasodilatation qui survient dans l'oreille du côté non-opéré est d'intensité égale à celle du côté opéré, et cette dernière n'augmente pas d'une manière sensible; il en est de même quand, en outre, le petit auriculaire, le facial et le trijumeau ont été sectionnés.

Nous sommes donc autorisés à dire que la vasodilatation auriculaire déterminée par l'action du nitrile malonique, comme celle qui survient après la section du sympathique et du grand auriculaire sont maximales; les deux expériences se confirment réciproquement.

Chez un lapin auquel cette double section a été pratiquée d'un côté, les phénomènes vasculaires auriculaires du nitrile malonique surviennent du côté non opéré absolument comme chez un animal normal; par contre, du côté opéré, la vasodilatation auriculaire maximale déterminée par l'interception de l'influx vasoconstricteur persiste seulement au début de l'état de vasodilatation de l'autre oreille et cela sans offrir de modification sensible, sans présenter aucun rythme; celui-ci a complètement

(1) G. Marinesco : *Origine des fibres vasomotrices du nerf grand auriculaire chez le lapin*; Arch. de pharmacodynamie, 1895, vol. I, p. 76.



disparu après la section du sympathique et du grand auriculaire. A ce stade de l'intoxication, la vasodilatation maximale existe donc dans les deux oreilles comme chez un animal non opéré.

Mais bientôt la vasodilatation auriculaire d'origine paralytique, au lieu de persister, telle quelle, diminue peu à peu et de plus en plus, et cela, à un moment où la vasodilatation auriculaire d'origine toxique du côté non opéré conserve toute son intensité; à ce stade d'intoxication l'état de vascularisation des deux oreilles est donc absolument inverse de l'état qui préexistait à l'intoxication : état de vasoconstriction ou d'anémie dans l'oreille du côté opéré, état de vasodilatation maximale dans l'oreille du côté non opéré. C'est là, nous semble-t-il, une preuve péremptoire contre l'action vasculaire périphérique du nitrile malonique et en faveur de son action centrale, quelle que soit l'explication de la vasodilatation paralytique. Recherchons en ce moment l'explication la plus probable des phénomènes vasomoteurs absolument opposés qui surviennent chez un même animal pendant l'intoxication par le nitrile malonique dans l'oreille du côté opéré et dans celle du côté non opéré. La vasodilatation auriculaire du côté non opéré, étant égale à celle déterminée par la section du sympathique et du grand auriculaire, se comprend si l'on admet que le nitrile malonique agit sur le centre d'origine des filets vasoconstricteurs auriculaires renfermés dans ces deux nerfs, et prévient totalement l'émission par leurs centres d'origine de toute excitation vasoconstrictive vers l'oreille; le nitrile malonique paralyserait simplement mais complètement le centre vasoconstricteur des nerfs vasculaires de l'oreille du lapin. Mais les vaisseaux de l'oreille comme de tout autre organe paraissent être également sous l'influence d'un centre et de nerfs vasodilatateurs; au lieu de paralyser le centre vasoconstricteur, le nitrile malonique pourrait tout aussi bien stimuler le centre vasodilatateur auriculaire, au point de mettre les vaisseaux de l'oreille à l'abri de toute excitation vasoconstrictive : de même que le nitrile malonique à cette période d'intoxication stimule le centre respiratoire et le centre cardiaque, il stimule d'après nous, le centre vasodilatateur des vaisseaux de l'oreille, au même titre qu'il stimule le centre vasoconstricteur des vaisseaux d'autres organes.

L'hypothèse d'une vasodilatation active du côté non opéré nous permet seule d'interpréter la disparition de la vasodilatation du côté opéré. En effet, la diminution ou la disparition de la vasodilatation n'est pas due à l'existence de nerfs vasoconstricteurs non sectionnés et stimulés à cette période d'intoxication, car elle survient encore après la section du petit auriculaire, du facial et du trijumeau.

Après la section de tous les nerfs, les vaisseaux de l'oreille peuvent et doivent être considérés comme énervés; la lumière des vaisseaux est simplement la résultante de l'élasticité de la paroi vasculaire d'une part, et de la pression sanguine d'autre part. La vasodilatation est absolument passive. L'élasticité des parois vasculaires étant la même, la vasodilatation sera proportionnelle à la pression sanguine. C'est aussi ce qui explique la diminution de la vasodilatation dans l'oreille du côté opéré pendant l'intoxication par le nitrile malonique; ainsi que nous l'exposions plus haut, le nitrile malonique détermine d'abord une augmentation de la pression sanguine, mais cette augmentation de 10 à 20 millimètres de mercure est insuffisante pour déterminer une augmentation sensible du diamètre de ces vaisseaux qui sont déjà distendus par une pression interne de 100 à 120 millimètres de mercure, le coefficient d'élasticité diminuant à mesure que la pression s'élève.

Mais le nitrile malonique détermine ensuite une diminution de la pression sanguine, et à mesure que la pression diminue, les parois des vaisseaux auriculaires, obéissant à leur élasticité, rétrécissent la lumière; l'oreille devient de moins en moins congestionnée, finalement elle est anémiée.

La vasodilatation auriculaire maximale qui persiste du côté non opéré au moment où la pression sanguine baisse, ne peut donc, nous semble-t-il, être expliquée qu'à l'aide de l'hypothèse de la vasodilatation active.

Tandis que la section du sympathique est suivie d'injection conjonctivale, le nitrile malonique, qui détermine la vasodilatation auriculaire maximale, loin de déterminer également et en même temps de la vasodilatation de la conjonctive, provoque la vasoconstriction : au moment où l'oreille est magnifiquement injectée, la conjonctive palpébrale et bulbaire est pâle. Chez un lapin dont le sympathique et le grand auriculaire sont sectionnés et chez lequel existe la congestion conjonctivale, l'intoxication par le nitrile malonique détermine également la disparition de la vasodilatation préexistante.

La conclusion qui s'impose d'après ces faits d'expérience est qu'il existe des centres vasomoteurs distincts pour les vaisseaux auriculaires ainsi que pour les vaisseaux conjonctivaux et que le nitrile malonique exerce une action opposée sur ces centres : action vasodilatatrice pour l'oreille, vasoconstrictive pour la conjonctive.

De même que les oreilles, la muqueuse nasale et buccale du lapin, du chien, du chat (chez ce dernier le phénomène apparaît avec une intensité toute spéciale) devient d'un beau rouge pendant la période d'excitation par le nitrile malonique; la sécrétion nasale et surtout buccale et salivaire est augmentée; les vaisseaux de ces muqueuses sont donc également dilatés par le nitrile malonique.



Pendant la période d'intoxication, il existe pareillement de la congestion cérébrale; si l'on pratique au lapin la trépanation de la voûte crânienne, qu'on enlève les rondelles osseuses et les ponts osseux qui séparent celles-ci, mais sans entamer la dure-mère, on constate que cette dernière devient de plus en plus convexe pendant la période d'intoxication et est soulevée à travers l'ouverture crânienne; si l'on incise à ce moment la dure-mère, du liquide céphalo-rachidien s'écoule; on voit alors le réseau vasculaire de la pie-mère injectée, puis la masse cérébrale elle-même s'infléchir dans l'ouverture crânienne et y faire saillie; la congestion et la pression intra-crânienne sont donc telles que l'écorce cérébrale fait hernie. La constatation de cette congestion cérébrale nous engagea à instituer des expériences qui ont démontré que les phénomènes respiratoires, circulatoires et vasomoteurs ne reconnaissent pas pour origine une stimulation des centres supérieurs, car ils surviennent chez le lapin après ablation de l'écorce cérébrale ainsi que chez le pigeon après ablation des deux hémisphères.

IV. — SYSTÈME NERVEUX.

Nous avons vu que chez la grenouille survient pendant la période d'intoxication par le nitrile malonique un état de suractivité nerveuse, cérébrale et spinale. Chez le lapin, cet état d'excitation est presque nul, les mouvements spontanés deviennent à peine plus fréquents et plus étendus; l'excitabilité réflexe n'est pas notablement exagérée. Au bout de quinze à quarante minutes en moyenne pour une dose de 3 à 6 milligrammes par kilogramme, surviennent les symptômes de parésie d'abord, de paralysie ensuite; l'animal, qui après quinze à vingt minutes avait pris une attitude dyspnéique, qui pouvait jusqu'alors se mouvoir normalement, au bout de vingt-cinq à quarante minutes après l'injection étend les membres antérieurs, fléchit davantage les membres postérieurs, et prend l'attitude couchée sur le ventre; si à ce moment on l'excite, il se relève encore, saute peut-être même, mais ses mouvements sont loin d'être normaux; ils sont moins réguliers et moins étendus, il y a manifestement de la difficulté dans les mouvements : la parésie a débuté. L'attitude couchée sur le ventre exige encore un certain degré de coordination et de tonus musculaire. Pendant la période de transition de la parésie à la paralysie, l'animal s'incline peu à peu sur le côté et tombe sur le flanc; luttant avec les dernières forces qui lui restent, il se relève parfois, mais retombe aussitôt. Tout mouvement spontané ainsi que tout réflexe coordonné complexe a disparu, l'animal est totalement

paralysé; les membres sont absolument flasques, mais les réflexes patellaires et palpébraux persistent; la respiration est dyspnéique et généralement ralentie; la circulation est également ralentie et la pression sanguine abaissée.

Le lapin gît, couché sur le flanc, pendant des minutes et jusque plusieurs heures, d'après la dose de nitrile malonique administrée; en général, si la dose a été de 3 à 4 milligrammes par kilogramme, la paralysie est de courte durée, l'animal se redresse sur le ventre après quelques minutes, quelques minutes plus tard sur les pattes; bientôt il saute. Ce retour de la motilité à l'état normal se fait rapidement, soit endéans cinq à dix minutes. Par contre, si la dose est plusieurs fois mortelle il survient pendant la période de dépression et de paralysie un ralentissement considérable, puis l'arrêt de la respiration, l'animal meurt; les contractions cardiaques persistent quelques minutes après l'arrêt respiratoire; l'excitabilité réflexe existe certainement encore au moment où la respiration s'arrête, et peut-être même au moment de l'arrêt du cœur.

Pour la dose non mortelle, 4 à 6 milligrammes par kilogramme et pour la dose mortelle de 6 à 15 milligrammes, la période de dépression et de paralysie est généralement de longue durée; l'animal reste couché sur le flanc pendant des heures, jusque douze, seize heures et même davantage; la respiration est lente et pénible; le cœur se contracte lentement, mais énergiquement; les réflexes ne sont pas abolis. Finalement, pour les doses non mortelles, il survient une amélioration dans les diverses fonctions; la respiration et la circulation s'accélèrent peu à peu, la motilité reparaît lentement; ce retour à l'état normal exige un temps d'autant plus considérable que la période de paralysie a été de plus longue durée. Si l'animal s'est trouvé sur le flanc pendant plusieurs heures, après s'être redressé de lui-même sur le ventre, il demeurera longtemps dans cette attitude, jusque des heures entières; une fois qu'il a commencé à se déplacer, les mouvements restent encore incertains et difficiles pendant longtemps.

Nous verrons plus loin la cause de cette lenteur de retour à l'état normal.

A la suite de doses mortelles, les symptômes d'intoxication s'aggravent de plus en plus pendant la période de paralysie; la respiration devient très lente et intermittente; les contractions cardiaques faiblissent et deviennent plus rares; l'excitabilité réflexe diminue. Finalement la respiration s'arrête entraînant bientôt l'arrêt des autres fonctions vitales, circulation, réflexes, etc.; l'animal s'éteint insensiblement.

D'après cette description, le nitrile malonique est, pour le lapin comme pour la grenouille, avant tout un paralysant des fonctions cérébrales, des centres coordinateurs, et finalement des centres réflexes. Cette paralysie survient et évolue généralement pour une dose toxique ou simplement mortelle, sans être compliquée de phénomènes graves d'excitation, de convulsions, d'accès cloniques ou tétaniques. Toutefois, ceux-ci surviennent dans un certain nombre d'empoisonnements, soit au début de la paralysie, soit peu avant la mort; ils surviennent presque inévitablement à la suite de doses mortelles massives, mais deviennent de plus en plus rares à mesure que l'intoxication est plus lente et est déterminée par la dose mortelle limite.

V. — Température.

Nous avons mesuré la température du corps, d'une part dans le rectum, d'autre part dans le pavillon de l'oreille, celle-ci étant fixée autour du thermomètre à l'aide de deux ligatures lâchement tendues.

Comme les recherches par le toucher l'avaient déjà indiqué, la température auriculaire augmente d'abord parallèlement à l'intensité et à la durée de la vasodilatation. Par contre, ainsi que les mensurations le prouvent, la température rectale s'abaisse déjà pendant la période de vasodilatation; bientôt les températures auriculaire et rectale descendent rapidement et considérablement. La perte de chaleur plus grande, par la surface auriculaire cutanée et autres surfaces, peut contribuer à abaisser la température rectale. Mais la température auriculaire baisse déjà alors même que la vasodilatation existe encore; d'autre part, la température rectale s'abaisse si rapidement, de 5° à 8° en une ou deux heures, qu'elle tombe en quelques heures à 30° et parfois à 25° (p. 129). Les animaux dont la température est aussi basse respirent avec une grande lenteur.

L'animal de l'expérience n° I revint encore à l'état normal, quoique sa température fut descendue à 33°,5. Les lapins II et III meurent après que leur température est demeurée plusieurs heures aux environs de 25°.

Le nitrile malonique est donc un hypothermisant puissant; il abaisse rapidement et considérablement la température de l'animal qu'il intoxique, ce qui indique déjà que les combustions diminuent durant l'intoxication.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 1830 grammes.

— 2 h. 49 m. (c'est à dire 2 h. 49 m. avant l'injection de nitrile malonique) : fixé sur table; le rythme vasculo-auriculaire apparaît à chaque minute et demie environ.

Respiration (R) : 60 par minute.

Pulsations cardiaques (P.) : 130 par minute.

	TEMPÉR. AURICULAIRE	TEMPÉR. RECTALE	
—1 h. 56 m.	31°,8	38°,5	
—1 h. 29 m.	29,3	38,5	
—1 h. 19 m.	29,8	38	
—1 h. 09 m.	29,4	38	
—0 h. 59 m.	29,6	38	R., 56 par minute.
—0 h. 49 m.	30	38	R., 54 »
—0 h. 39 m.	32,5	38	R., 57 »
—0 h. 29 m.	31	39,5	
—0 h. 04 m.	32,8	39	P., 130-140 »

0 h. 0 m. Injection de 0,25 cc. de nitrile malonique à 2,5 0/0, donc 4 milligrammes par kilogramme.

0 h. 02 m.	32	38,8	R., 72.
0 h. 11 m.	32	38,8	
0 h. 13 m.	La vasodilatation apparaît.		
0 h. 14 m.	32,8	38,5	
0 h. 16 m.	34,5		
0 h. 17 m.	35		
0 h. 18 m.	35,8	38,5	P., 160; lég. dilat. pup. extension de la tête.
0 h. 20 m.	36	38,3	R., 90.
0 h. 23 m.	35,9	37,9	R., 85-90, pénible.
0 h. 26 m.	35,5	37,6	
0 h. 28 m.	35,3	37,1	R., 75-80.
0 h. 31 m.	34,8	37	
0 h. 33 m.	34,2		
0 h. 36 m.	32,8	37,7	
0 h. 41 m.	31,2		
0 h. 44 m.	30,3	37	R., 90; dilat. pup. moy.
0 h. 48 m.	28,4	36,7	R., 80.
0 h. 50 m.	27,9	35,7	P., 140.
0 h. 54 m.	27,5	35,5	
0 h. 56 m.	27,3	35,3	
0 h. 59 m.	27,2	35	R., 54.
1 h. 04 m.	27	35	R., 60; P., 130.
1 h. 41 m.	28,8	33,5	R, 60; P., 120.

EXPÉRIENCE II.

Lapin de 1550 grammes.

— o h. 15 m. : fixation.

o h. o m. : R., 60; P., 140 à 150. Température auriculaire : 32°. Température rectale : 38°,8. Injection de 0,3 cc. de nitrile malonique en solution à 2,5 o/o. Donc 5 milligrammes par kilogramme.

	TEMPÉR. AURICUL.	TEMPÉR. RECTALE	
o h. 20 m.	30°	37°,8	La vascul. auric. s'établit.
o h. 25 m.	31		La vascul. auric. est pl. forte.
o h. 35 m.	33	36,5	La vasc. auric. est très forte.
o h. 40 m.	33,5	36	
o h. 45 m.	32	35,2	Vascul. auric. disparaît.
o h. 50 m.	30,6	34,9	
1 h. 05 m.	27,5	34	
1 h. 20 m.	26,5	33	
1 h. 25 m.	26	32,5	
2 h.	24,5	30	R., 30; contr. card. très faibles.
2 h. 15 m.	24	29	
3 h. 30 m.	29	31	
10 h.			Mort.

EXPÉRIENCE III.

Lapin de 1825 grammes, fixé sur table.

	TEMPÉR. AURICUL.	TEMPÉR. RECTALE	
— o h. 05 m.	32°	38°	P., 140—150; R., 90.
— o h. o m.	Injection 0,3 cc. de nitrile malonique en solution à 2,5 o/o.		
o h. 02 m.	Légère excitation.		
o h. 05 m.	Mouvements généraux.		
o h. 07 m.	31,8	38	Dilat auric. commence.
o h. 18 m.	35		
o h. 23 m.	35,4		Vasodilatation maximale.
o h. 25 m.	34,8	37	R., 85; P., 150.
o h. 28 m.			R., 54; pénible.
o h. 29 m.	34	36,5	
o h. 35 m.	33	36	Vasoconstrict. apparaît.
o h. 40 m.	32,4	35,5	
o h. 45 m.	La vasoconstriction continue. Dyspnée. R., 36.		

	TEMPÉR. AURICUL.	TEMPÉR. RECTALE	
o h. 50 m.	30,8	35	
o h. 55 m.	29,9	34,5	
o h. 58 m.	29,3		R., 54; P., 150—160.
1 h. 02 m.	28,8		
1 h. 15 m.	28	34	
1 h. 27 m.	28,2	33	R., 60; P., 125.
1 h. 50 m.	27,5	32	
1 h. 55 m. Légère congestion auriculaire persistante.			
2 h. 00 m.	28,4	31,7	
2 h. 10 m.	28,9	31.5	R., 48; P., 150.
2 h. 19 m.	28,6	31	
2 h. 25 m.			R., 50; P., 135.
2 h. 27 m.	28,4	31,5	
2 h. 50 m.	28,2	30	
3 h. 00 m.	27,3	29	
3 h. 10 m.	26	29,5	
3 h. 35 m,	25,4	29	Respiration pénible.
3 h. 45 m.		29	
4 h. 45 m.	23	28	R., 24; P., 108, faible.
5 h. 15 m.		25,5	

5 h. 30 m. P., 100; parésie; mouvements respiratoires lents, plus profonds; réflexes généraux persistent.

8 h. 45 m. Vivait encore. Mort peu après.

Autopsie le lendemain. — Congestion cérébrale.

L'urine émise au cours de l'intoxication contenait du glucose.

VI. — Perte de calorique.

L'abaissement de la température du corps peut relever de deux causes surtout : une déperdition de calorique plus considérable par suite d'une vasodilatation cutanée, et une diminution de la production de chaleur au sein de l'organisme.

C'est aux données calorimétriques de nous dire si la déperdition de chaleur est plus grande pendant l'intoxication. Nous avons institué cette mensuration à l'aide d'un calorimètre à air de Rosenthal.

Nous n'insistons pas ici sur les précautions à prendre dans de telles expériences; qu'il nous suffise d'esquisser rapidement le dispositif expérimental que nous avons adopté après de nombreux tâtonnements et qui constitue un perfectionnement en divers points.

Le calorimètre se trouve dans une place dont la température est réglée à 25° en été, à 20° en hiver; à cet effet, un poêle à gaz est

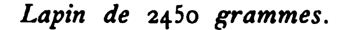
alimenté par un tuyau qui part d'une boîte fermée hermétiquement à laquelle aboutit le tuyau de la canalisation; au-dessus de l'ouverture du tuyau afférent se trouve l'extrémité circulaire du marteau d'un électro-aimant; les fils des bobines de celui-ci sont reliés à un thermomètre thermo-électrique construit d'après nos indications.

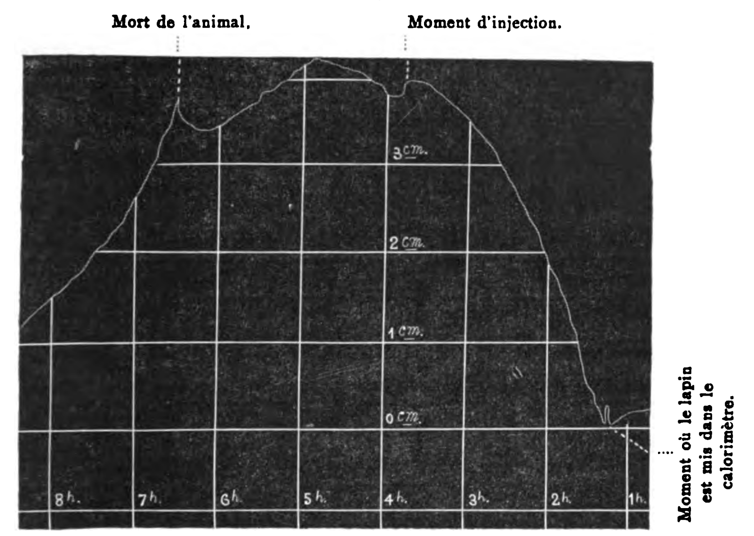
Afin d'uniformiser la température de la place, un ventilateur hydraulique est établi devant le poêle à gaz et a pour mission de mélanger l'air de la place; les oscillations de température qui surviennent dans ces conditions sont au maximum de 0°,5, en moyenne de 0°,2 à 0°,1, ainsi que le thermomètre à maxima et à minima le prouve.

L'inscription automatique des oscillations du manomètre différentiel du calorimètre constitue un desideratum que plusieurs expérimentateurs ont cherché à réaliser, entr'autres d'ARSONVAL, RUBNER et ROSENTHAL. Nous ne discuterons pas ici leurs dispositifs et n'en exposerons pas les multiples inconvénients; nous nous contentons de dire que nous avons résolu le problème en y appliquant la méthode photographique, dont l'exactitude et la simplicité ne laissent rien à désirer.

Notre dispositif se compose d'une source lumineuse (bec Auer); d'un diaphragme linéaire (construit d'après nos indications), appliqué d'une part sur l'une des branches du manomètre, d'autre part à une petite chambre obscure dans laquelle se trouvent une lentille biconvexe photographique et un tambour enregistreur, faisant un tour en 24 heures, qui nous a été fourni par la maison Richald; sur le tambour, nous faisons dérouler une bande de papier sans fin de Eastman. Le tube du manomètre est gradué en centimètres par des traits noirs, qui se dessinent sur le négatif par des lignes horizontales incolores; pour marquer le temps, la grande aiguille d'une pendule ordinaire est allongée par un tuyau de paille dont l'extrémité porte un carré de papier noir de 5 centimètres de côté. La pendule est suspendue de telle manière que le drapeau noir porté par la grande aiguille intercepte pendant cinq minutes à chaque tour de cadran la lumière qui tombe sur le diaphragme. Ce passage se marque sur le négatif par des lignes incolores verticales qui indiquent l'heure.

Les tracés photographiques obtenus de la sorte démontrent que la déperdition de calorique augmente de fait pendant la période d'excitation, mais diminue considérablement dans la suite (voir fig., p. 131). En conséquence, la perte de chaleur plus grande de la première période d'intoxication doit contribuer à abaisser la température du corps. Elle n'est cependant pas l'unique cause, car la descente de la courbe calorimétrique est presque aussi inclinée que celle présentée par un animal après sa mort dans le calorimètre avec une température de 37° à 38°.


Lapin de 2450 *grammes.*



La diminution consécutive de la déperdition de chaleur est plus considérable que l'augmentation primaire, et puisque la température du corps diminue également, nous devons en conclure que la production de chaleur au sein de l'organisme est moins notable au cours de l'intoxication par le nitrile malonique.

Puisque la température du corps et la déperdition calorique diminuent simultanément, la production de chaleur diminue, les combustions internes languissent, la désassimilation est ralentie. Voyons donc comment se comportent pendant cette intoxication les processus de nutrition intimes, examinons les échanges respiratoires d'abord, l'élimination urinaire ensuite.

VII. — Échanges respiratoires.

Afin de déterminer la courbe de l'absorption de l'oxygène et de l'élimination de l'acide carbonique, nous nous sommes servis du dispositif décrit par J. Geppert et N. Zuntz (1), et que ce dernier a bien voulu mettre à notre disposition dans son laboratoire.

Nos recherches ont eu pour but de déterminer si, dans l'intoxication par le nitrile malonique, comme dans l'intoxication par l'acide cyanhydrique, l'absorption de l'oxygène et l'élimination de l'acide carbonique diminuent. Nous nous sommes placés au même point de vue que Geppert (2).

Des quinze expériences que nous avons faites, nous reproduisons le résumé des trois qui nous paraissent les plus typiques et les plus démonstratives.

(1) J. Geppert : *Die Gasanalyse u. ihre physiologische Anwendung*; 1 Taf., 13 fig., in 8°, Berlin, 1885.

(2) J. Geppert : *Ueber das Wesen der Blausaürevergiftung*; Zeitschr. f. Med., Bd. XV, H. 3 und 4, S. 208-306.

I. 24 avril 1889. — *Lapin de 1500 grammes.*
10 h., trachéotomisé. — 10 h. 25, relié au gazomètre.

TEMPS	VOLUME RESPIRATOIRE	OXYGÈNE ABSORBÉ	CO_2 ÉLIMINÉ	QUOTIENT RESPIRATOIRE	OBSERVATIONS
	cc.	cc.	cc.		
11 h. 11 à 11 h. 23	594	17,52	12,48	71	
11 h. 40 à 11 h. 53	466	15,74	11,20	71	Normal.
12 h. 12					1 cc. de nitrile malonique à 1 o/o.
12 h. 18 à 12 h. 32	783	17,85	14,87	84	Respiration rapide ; vasodilatation rythmique.
12 h. 45 à 12 h. 52	704	10,52	7,88	74	A 12 h. 48, intoxication typique. A 12 h. 57, vasodilatation disparue.
1 h. 17 à 1 h. 26	630	9,95	8,19	82	A 1 h. 06, respiration paisible. A 1 h. 18, petites secousses.
1 h. 50 à 2 h. 01	175	6,71	4,1	61	A 1 h. 25, petites secousses. A 2 h. 08, arrêt de la respiration.

II. 6 mai 1889. — *Lapin de 1630 grammes.*
8 h. 50, trachéotomisé. — 8 h. 55, relié au gazomètre.

TEMPS	VOLUME RESPIRATOIRE	OXYGÈNE ABSORBÉ	CO_2 ÉLIMINÉ	QUOTIENT RESPIRATOIRE	OBSERVATIONS
	cc.	cc.	cc.		
10 h. 02 à 10 h. 16	380	16,63	11,4	69,1	Normal.
10 h. 44					1 cc. de nitrile malonique à 1 o/o.
10 h. 50 à 11 h. 03	691	19,69	14,51	74	10 h. 56, vasodilatation passagère. 11 h. 08, intoxication marquée.
11 h. 17 à 11 h. 26	538	8,72	7,69	91	11 h. 17, intoxication typique, respiration lente, profonde, exophtalmos, mâchonnement, hyperémie buccale, salivation.
12 h. 50 à 1 h. 00	628	16,96	10,68	63	Le volume respiratoire descend de 11 h. 27 m. à 11 h. 35 m. à 300 cc., puis se relève peu à peu, atteint 700 à 800 cc., puis redescend vers la normale.

III. 25 avril 1889. — *Lapin de* 2450 *grammes.*

8 h. 40 m., trachéotomisé. — 8 h. 52 m., relié au gazomètre.

TEMPS	VOLUME RESPIRATOIRE	OXYGÈNE ABSORBÉ	CO_2 ÉLIMINÉ	QUOTIENT RESPIRATOIRE	OBSERVATIONS
	cc.	cc.	cc.		
9 h. 54 à 10 h. 05	671	26,24	20,78	80	Normal.
10 h. 43 à 11 h. 00	618	25,60	20,4	80	
11 h. 27					1,2 cc. de nitrile malonique à 1 o/o.
11 h. 55 à 12 h. 05	1531	17,76	16,84	94	11 h. 37, respiration accélérée; 11 h. 49, très belle vasodilatation.
12 h. 51 à 1 h. 02	948	18,96	14,22	75	Injection buccale, exophtalmos.
2 h. 47 à 2 h. 54	744	23,06	15,62	68	De 3 h. 8 à 3 h. 23, la respiration oscille entre 661 et 603 cc.
3 h. 25					Injection de 1 cc. 5 à 1 o/o.
3 h. 26 à 3 h. 38	1005	26,13	18,59	71	3 h. 39, vasodilatation; 3 h. 44, belle intoxication; jusqu'à 4 h, respiration oscille de 14 à 1500 cc.

De ces expériences découlent les conclusions suivantes :

1° Au début de la période d'intoxication, l'augmentation du volume respiratoire est accompagnée d'une augmentation de l'absorption d'oxygène et de l'élimination d'acide carbonique. Ainsi, le lapin I, injecté à 12 h. 12 m., possède de 12 h. 18 m. à 12 h. 32 m. un volume respiratoire de 783, moitié supérieur au volume respiratoire normal (466), absorbe par minute plus d'oxygène (17,85 cc.) et élimine plus de CO_2 (14,87 cc.) que normalement (15,4 cc. d'O et 11,20 cc. de CO_2); il en est de même pour le lapin II, injecté à 10 h. 44 m., qui de 10 h. 50 m. à 11 h. 3 m. respire par minute 691 cc. d'air, absorbe 19,69 cc. d'O et élimine 14,51 cc. de CO_2, tandis qu'à l'état normal le volume respiratoire était 380 cc., l'O absorbé de 16,63 et le CO_2 éliminé de 11,4. Le lapin III présente encore les mêmes phénomènes après la seconde injection, pratiquée à 3 h. 25 m.

2° Une fois la période d'excitation nettement établie et qu'il existe de la vasodilatation permanente, bien que le volume respiratoire soit double et triple du volume respiratoire normal, l'absorption de l'oxygène et l'élimination de CO_2 tombent au-dessous de la normale. Le lapin I, malgré le volume respiratoire de 704 cc. par minute (de 12 h. 45 m. à 12 h. 52 m.), n'absorbe plus que 10,52 cc. d'oxygène et n'élimine plus que 7,88 cc. de CO_2; — le lapin II (de 11 h. 17 m. à 11 h. 26 m),

pour un volume respiratoire de 538 cc , absorbe seulement 8,72 cc. d'O et élimine 7,69 de CO_2; — le lapin III, pour le volume respiratoire de 1531 cc., n'absorbe que 17,76 cc. d'O et élimine seulement 16,84 cc. de CO_2. Et pourtant, à ce moment de l'intoxication, il n'existe pas encore de paralysie ni même de parésie apparentes.

3° Ainsi qu'il fallait s'y attendre, cette diminution de l'absorption de l'oxygène et de l'élimination de l'acide carbonique s'accentuent encore pendant la période de paralysie. Ainsi :

Lapin I, 1 h. 17 m. à 1 h. 26 m., volume respiratoire de 630 cc.; O absorbé, 9,95 cc.; CO_2 éliminé, 8,19. Cette diminution progresse jusqu'à la mort : de 1 h 50 m. à 2 h. 1 m., volume respiratoire de 175 cc.; O absorbé, 6,71 cc.; CO_2 éliminé, 4,1 cc.

Par conséquent, avant la période de paralysie, pendant la période d'excitation, l'intoxication par le nitrile malonique, comme celle par l'acide cyanhydrique, se caractérise par une diminution de l'absorption d'oxygène et par une diminution de l'éliminatton de l'acide carbonique, quoique à ce moment la respiration et la circulation soient sus-normales, et que la motilité puisse fonctionner normalement.

Nous pouvons donc conclure de nos expériences, au même titre que J. GEPPERT des siennes (1), que le nitrile malonique exerce une action inhibitive sur les processus intimes d'oxydation. Si le nitrile malonique manifeste cette action inhibitive vis-à-vis des processus d'oxydation des centres respiratoires, on comprend pourquoi ceux-ci répondent par une réaction maximale; les modifications d'activité des autres centres nerveux s'expliqueraient par cette même action inhibitive exercée sur eux par le nitrile malonique.

L'augmentation des combustions au début de la première période d'intoxication ainsi que la vasodilatation cutanée nous rendent compte de l'augmentation initiale de la déperdition de calorique qu'accuse le le calorimètre. La diminution considérable des oxydations dans tous les tissus de l'organisme nous rend compte également de la chute brusque et profonde de la température du corps, malgré la diminution de la déperdition calorique.

L'action du nitrile malonique sur les centres nerveux cérébro-spinaux, — dont la cause intime est une combinaison chimique qui exerce sur les fonctions végétatives une inhibition des processus d'oxydation, et dont l'effet sur les fonctions animales consiste d'abord en une excitation, ensuite en une parésie allant jusqu'à la paralysie, — doit contribuer à son tour, pendant la période de dépression, à abaisser davantage le taux

(1) Loco citato, S. 169.



de l'absorption de l'O et de l'élimination de CO_2. Seulement, pour autant que nos expériences comparatives permettent de nous prononcer, la paralysie qui relève d'une cause différente de celle du nitrile malonique ou de ses composés homologues (comme celle par le curare, par les narcotiques, etc.) ne s'accompagne pas d'une chute de la température, d'une déperdition de calorique, d'une diminution dans l'absorption d'oxygène et dans l'élimination de CO_2 aussi brusques que la paralysie déterminée par le nitrile malonique (1). Par conséquent, ce poison exerce son action inhibitive sur les processus d'oxydation, non seulement par l'intermédiaire du système nerveux, mais également par action directe sur toute substance vivante de l'organisme.

Cette conclusion se trouve encore confirmée par l'analyse des urines des lapins qui se trouvent sous l'influence de faibles doses de nitrile malonique.

VIII. — Modifications urinaires.

Si à des lapins en équilibre nutritif, on administre deux à quatre fois par jour des doses de nitrile malonique qui provoquent la période d'excitation mais non la période de paralysie, on observe d'une manière générale, du côté des urines, des modifications analogues à celles présentées par l'animal dont l'histoire est consignée ci-dessous.

POIDS EN GRAMMES	URINE	DENSITÉ DE L'URINE	AZOTE 0/00	AZOTE PAR JOUR	NaCl 0/00	NaCl PAR JOUR	P_2O_5 0/00	P_2O_5 PAR JOUR	OBSERVATIONS
	cc.		cc.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.	
2584	75	1,023	4900	347	3,38	0,25	2,14	0,16	Urine jaune, alcalinité normale.
2753*	46	1,020	4200	193	2,40	0,10	1,3	0,06	Urine trouble; + acide acét. fort dég. CO_2; + Fe_2Cl_6 = colorat. brune.
2630	59	1,023	5400	319	2,70	0,16	1,1	0,07	Urine jaune; lég. trouble; dég. CO_2 abond. par acide acétique; + Fe_2Cl_6 = forte coloration rouge.
2624	98	1,021	3800	370	1,90	0,19	1,0	0,1	Urine jaune; lég. trouble; + Fe_2Cl_6 = lég. coloration.
2620	83	1,024	4200	349	1,80	0,15	2,0	0,17	Urine jaune à peu près normale. Par add. de Fe_2Cl_6 pas de color. sensible.

* 9 h. 50 matin, inject. de 10 milligr. de nitrile malonique; 7 h. soir, 10 milligr.

(1) Toutefois, les expériences de Geppert et les nôtres seraient bien plus démonstratives, si les dosages d'O et de CO_2 avaient été pratiqués chez des animaux curarisés au préalable et intoxiqués ensuite.



De ces expériences, il résulte que la sécrétion de l'urine, sa densité, sa teneur en azote et en phosphore diminuent notablement à la suite de l'intoxication par le nitrile malonique.

Les deux doses qui ont été administrées au lapin ci-dessus ont déterminé chacune une période d'excitation de vingt à trente minutes, de sorte que l'animal, pendant les vingt-quatre heures auxquelles correspond l'urine, n'a été sous l'influence du nitrile malonique que pendant une heure environ.

Malgré la durée relativement courte de l'état d'intoxication, la modification dans la composition moyenne de l'urine se manifeste clairement dans le sens indiqué ci-dessus.

IX. — MODIFICATION CHIMIQUE DU NITRILE MALONIQUE.

La molécule de nitrile malonique qui provoque chez le lapin les symptômes d'intoxication que nous avons exposés plus haut, agit-elle comme telle ? ou après sa transformation en amide?

$$\begin{array}{l} CN \\ | \\ CH_2 + \\ | \\ CN \end{array} \begin{array}{l} H_2O \\ \\ \\ \\ H_2O \end{array} = \begin{array}{l} CO-NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO-NH_2 \end{array}$$

en sel ammoniacal, ou malonate d'ammoniaque?

$$\begin{array}{l} CONH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CONH_2 \end{array} + \begin{array}{l} H_2O \\ \\ \\ \\ H_2O \end{array} = \begin{array}{l} COONH_4 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COONH_4 \end{array}$$

ou bien après sa décomposition?

$$\begin{array}{l} CN \\ | \\ CH_2 + \\ | \\ CN \end{array} \begin{array}{l} {H \atop H}>O \\ \\ \\ {H \atop H}>O \end{array} = \begin{array}{l} HCN \\ \\ CH_2<{OH \atop OH} \\ \\ HCN \end{array}$$

Le nitrile malonique, étant un acide faible par ses deux atômes d'hydrogène, pourrait se combiner de ce chef par substitution avec les éléments basiques du protoplasme vivant. Il n'est peut-être pas impossible que la molécule du nitrile malonique s'introduise de cette manière dans la molécule vivante, mais ce n'est pas par cette combinaison avec une base qu'il nous paraît provoquer les phénomènes toxiques; l'action du nitrile malonique est au moins très différente de celle déterminée par les acides inorganiques ou organiques en nature.

Que le nitrile malonique, avant d'agir, ne se transforme pas en amide malonique ou en malonate, et que les phénomènes d'intoxication ne doivent pas être imputés à la formation de ces composés, cela résulte d'expériences directes où nous avons administré en injection hypodermique ces composés en nature. Le degré de toxicité ainsi que les phénomènes de l'intoxication déterminés par l'amide malonique et par le malonate d'ammoniaque (1) sont d'un tout autre ordre que ceux provoqués par le nitrile malonique.

Si le nitrile malonique déterminait les phénomènes d'intoxication en se combinant par addition avec la molécule vivante, il se pourrait qu'il fût éliminé comme tel de l'organisme; seulement, on ne peut raisonnablement songer à déceler dans l'urine la présence de quelques milligrammes de nitrile malonique; en outre, la combinaison par addition de $= N \equiv C - CH_2 - C \equiv N =$ n'exclut évidemment pas la décomposition ultérieure et la mise en liberté de CN ou de CNS.

Venons-en à la troisième supposition : décomposition du nitrile malonique. Si cette molécule se scinde réellement et donne une ou deux fois le groupement CN, nous comprenons pourquoi l'action toxique du nitrile malonique est homologue et presque identique à celle du cyanogène et de l'acide cyanhydrique. Mais si cette scission se produit, l'administration du nitrile malonique, comme celle du cyanogène, comme celle de l'acide cyanhydrique, doit déterminer l'apparition de sulfocyanure dans l'urine.

De fait, après l'administration du nitrile malonique, l'urine présente de la manière la plus nette les diverses réactions qui caractérisent la présence du sulfocyanure, telles que la coloration rouge par le perchlorure de fer (après acidification par HCl), précipité azoté avec le nitrate d'argent, etc.

La coloration rouge par le perchlorure de fer est surtout marquée dans l'urine pendant les vingt-quatre heures qui suivent l'administration du nitrile, mais elle persiste encore au deuxième et au troisième jour; le quatrième jour, elle est généralement du même ordre que dans l'urine normale.

Il est hors de doute que le nitrile malonique détermine une augmentation brusque et considérable de sulfocyanure dans l'urine; comme on le sait, le sulfocyanure paraît se former normalement dans l'organisme, car il s'élimine constamment avec les urines (2); néanmoins l'augmentation si considérable de son élimination après administration de nitrile malonique doit provisoirement trouver son explication en ce que $CN-CH_2-CN$ fournit du CN par sa décomposition et en ce que l'organisme animal fournit le groupement NaS qui se combine avec CN pour former NaCNS.

(1) Cfr. J. F. Heymans : *Ueber die relative Giftigkeit der Oxal-Malon-Bernstein- und Brenzweinsäure sowie ihrer Natriumsalze;* du Bois-Reymond's Archiv, 1889, S. 168.

(2) Buylants : Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique; 1888, pp. 21 et 147.



Le nitrile malonique se décompose donc pendant son passage à travers l'organisme animal et comme les symptômes d'intoxication sont si semblables à ceux du cyanogène et à ceux de l'acide cyanhydrique, nous sommes autorisés, jusqu'à un certain point, à en conclure que pour les produire, la molécule de nitrile malonique se scinde et met le groupement CN en liberté; c'est par le groupement CN à l'état naissant que le nitrile malonique pourrait agir sur l'organisme. Pour un organisme animal, au sein duquel le nitrile malonique ne se décomposerait pas, il constituerait une substance absolument indifférente, contrairement à l'acide cyanhydrique, qui paraît être toxique pour toute substance vivante.

L'ensemble des faits d'observation signalés jusqu'ici nous amènerait donc à dire une fois de plus que la molécule de nitrile malonique comme telle n'est pas un poison, et qu'elle agit seulement pour autant qu'elle se décompose.

LIEBREICH a expliqué l'action narcotique du chloral par une décomposition de même ordre, en chloroforme et en acide formique. Il y a certainement plus de différence entre l'action du chloral et celle du chloroforme qu'entre celle du nitrile malonique et de l'acide cyanhydrique. Par exemple, l'action du chloroforme et de l'acide cyanhydrique éclate dès que ces substances ont pénétré dans le courant circulatoire; il en est de même du chloral, dont l'action est instantanée après injection intraveineuse (1); par contre, le nitrile malonique en injection intraveineuse à une dose, même plusieurs fois mortelle, n'intoxique et ne tue que lentement. Tandis que la présence de chloroforme après administration de chloral n'a encore été prouvée en aucun endroit de l'organisme, et que la majeure partie du chloral s'élimine sous forme d'acide urochloralique, l'apparition de sulfocyanure dans l'urine après l'administration de nitrile malonique, démontre péremptoirement la décomposition de $CN-CH_2-CN$.

Si la molécule du nitrile malonique abandonne directement ses deux groupements CN, par exemple, d'après la réaction schématique suivante,

$$\begin{matrix} CN & {}^{H}_{H}{>}O & & HCN \\ | & & & \\ CH_2 + & & = & CH_2{<}{}^{OH}_{OH} \\ | & & & \\ CN & {}^{H}_{H}{>}O & & HCN \end{matrix}$$

alors une molécule de $CN-CH_2-CN$ devrait être aussi toxique que deux molécules de HCN administré comme tel.

(1) DENEFFE et VAN WETTER : Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique; 3e série, t. X, 1876, p. 524.



Or, nous avons vu qu'une molécule de $CN-CH_2-CN$ est exactement isotoxique à une molécule de HCN.

Si décomposition il y a, il faudrait donc admettre que $CN-CH_2-CN$ ne met en liberté qu'un seul de ses radicaux CN, soit d'après la formule

$$\begin{array}{l} CN \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CN \end{array} + \begin{array}{c} H \\ H \end{array}\!\!>O = HCN + \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CN \end{array}$$

Cette conclusion est d'accord avec le fait d'observation que le nitrile cyano-acétique est une substance relativement très peu toxique, la dose mortelle étant au moins de 1 gramme par kilogramme d'animal (1).

La décomposition de $CN-CH_2-CN$, comme toute réaction chimique, spécialement lorsqu'elle s'achève dans un milieu très dilué, exige un certain temps. C'est ce qui explique que l'intoxication par le nitrile malonique est si lente à se produire et est plus persistante que celle provoquée par l'acide cyanhydrique. Le sulfocyanure est une substance relativement inoffensive, ainsi que la littérature toxicologique l'indique et comme nous nous en sommes convaincus par des expériencss personnelles.

A mesure que le groupement CN, quelle que soit d'ailleurs son origine, se transforme en CNS, il perd son pouvoir toxique; à mesure que le nitrile malonique met du CN en liberté, les phénomènes d'intoxication apparaissent.

Pour que la transformation de CN en CNS puisse se faire, il faut évidemment que CN soit mis en présence de composés sulfurés capables de lui céder l'atome de soufre. Comme composé sulfuré de cette espèce existant normalement au sein de l'organisme, nous relevons la molécule d'albumine, renfermant du soufre, peut-être des composés sulfoconjugués qui semblent se former par décomposition de l'albumine et qui apparaissent partiellement comme tels dans les urines.

Si nous considérons que chaque dose de nitrile malonique administré soustrait dans l'organisme une quantité correspondante de soufre aux composés sulfurés précités, que l'élimination complète du sulfocyanure demande plusieurs jours, on entrevoit au moins pourquoi une dose antérieure de nitrile malonique rend l'organisme plus sensible vis-à-vis de la dose suivante, pourquoi, en d'autres termes, il y a action cumulative.

---

(1) Nous publierons ultérieurement des nouvelles recherches sur le mode d'action du nitrile malonique et sur celui de l'hyposulfite de soude vis à vis de ce poison; nous y préciserons davantage le mécanisme de cette intoxication et de cette désintoxication.

NITRILE MALONIQUE CHEZ LE CHIEN.

Après un temps qui varie suivant la dose injectée, l'animal présente des vomissements; l'on constate à ce moment une augmentation considérable de la sécrétion salivaire. Puis l'animal se couche, tranquille, et sa respiration peu à peu gagne en fréquence et en ampleur. Ce phénomène, qui chez le lapin est accusé à un si haut degré, n'existe pas avec la même intensité chez le chien, du moins à cette période. Les pulsations cardiaques paraissent modifiées : une accélération, mais surtout une augmentation dans l'intensité des pulsations, constitue la principale modification que nous ayons notée. Puis insensiblement l'animal devient paresseux dans ses mouvements; il hésite, il titube et finit par tomber. Alors seulement apparait nettement la modification respiratoire typique de l'intoxication malonique et sur laquelle nous n'avons pas à revenir. L'animal se paralyse progressivement davantage et alors surviennent les convulsions, convulsions intenses, continues, pouvant demeurer, même pour des doses supérieures à la dose mortelle, pendant plusieurs heures, jusqu'à un demi-jour et davantage. Finalement la respiration devient dyspnéique; elle faiblit progressivement et l'animal succombe au cours de l'état convulsif qui persiste jusqu'à la fin (1).

NITRILE MALONIQUE CHEZ LE PIGEON.

L'intoxication par le nitrile malonique se caractérise essentiellement par des vomissements d'abord, qui surviennent généralement de bonne heure, quelques minutes après l'injection; en même temps, et souvent même avant les vomissements, les mouvements respiratoires présentent une ampleur et une fréquence inaccoutumées : l'animal, le bec ouvert, le cou tendu, a une véritable soif d'air; l'état de paralysie survient et progressivement la respiration se ralentit, l'animal chancelle et il tombe; la respiration devient dyspnéique, des convulsions surviennent au cours desquelles l'animal succombe.

RAT ET SOURIS BLANCHE.

Chez le rat et chez la souris blanche, les symptômes d'intoxication pour une dose mortelle se produisent avec une grande rapidité et se rapprochent infiniment dans leur symptomatologie de ceux observés chez le lapin; ils s'en éloignent toutefois par un point d'importance secondaire, à savoir la rapidité, l'intensité et la constance des phénomènes convulsifs.

(1) Chez le singe la symptomatologie de l'intoxication par le nitrile malonique se rapproche le plus de celle chez le chien.



CYANOGÈNE CHEZ LE LAPIN.

Le cyanogène détermine des phénomènes d'intoxication remarquables par leur rapidité d'évolution, quelle que soit d'ailleurs l'issue de l'intoxication. Presque aussitôt, au plus tard deux minutes après l'injection (nous parlons, bien entendu, de doses mortelles ou voisines tout au moins), la respiration s'accélère, elle est régulière et présente une ampleur remarquable; comme dans l'intoxication malonique, l'animal prend cette attitude spéciale à l'état polypnéique, mais c'est de courte durée : la paralysie l'envahit; en même temps, la respiration diminue en étendue et en fréquence; l'animal s'affaisse. A la première période existe une vascularisation intense du pavillon de l'oreille; un stade de pâleur lui succède. Couché sur le côté, incapable de tout mouvement spontané, l'animal respire avec peine, s'aidant des muscles thoraciques, abdominaux et dorsaux. La paralysie progresse, la respiration devient rapidement plus faible et plus rare; des accidents convulsifs de caractère variable éclatent et l'animal succombe avec une rapidité étonnante (dix minutes environ et même moins).

Dans le cas contraire, l'état paralytico-convulsif demeure plus longtemps; la respiration insensiblement devient plus régulière, plus fréquente et moins pénible; l'animal, jusqu'alors couché sur le côté, cherche à se mettre en attitude ordinaire; efforts inutiles d'abord, bientôt suivis de succès, et moins de cinq minutes après, il circule avec les apparences normales, la respiration toutefois demeurant accélérée pour quelque temps encore.

Le tout, pour une dose légèrement inférieure à la dose mortelle, évolue parfois en une demi-heure.

CYANOGÈNE CHEZ LE CHIEN.

Nous venons de décrire à grands traits l'intoxication du lapin par le $(CN)_2$. Nous avons peu de chose à modifier en ce qui concerne le chien; le premier symptôme, symptôme vulgaire chez cet animal, est le vomissement qui, pour une dose voisine de la dose mortelle, survient déjà cinq minutes, et même moins, après l'injection; puis l'animal se couche, la respiration s'accélère et son amplitude augmente; bientôt la paralysie, après avoir envahi tous les muscles de la vie animale, atteint la respiration à son tour; celle-ci se ralentit, devient irrégulière, des mouvements convulsifs apparaissent, d'une manière ininterrompue parfois, et l'animal succombe environ deux heures et demie à trois heures après l'injection.

Si la dose mortelle n'a pas été dépassée, conformément à ce que nous avons noté chez le lapin, la période paralytique et convulsive demeure plus longtemps — plusieurs heures parfois même. En dehors des accès convulsifs, la respiration n'est pas mauvaise, insensiblement les convulsions diminuent en fréquence et en intensité, la paralysie s'efface et l'animal revient à l'état normal.

CYANOGÈNE CHEZ LE PIGEON.

C'est assurément chez le pigeon que l'intoxication par CN—CN se déroule avec la plus grande rapidité. Presque aussitôt, la respiration s'accélère, des vomissements se produisent, l'animal chancelle et tombe; des mouvements convulsifs apparaissent, et l'animal succombe rapidement (dix minutes environ pour une dose simplement mortelle).

NITRILE SUCCINIQUE CHEZ LE LAPIN.

Pendant un temps notable (souvent une à deux heures), l'animal n'offre rien de spécial; puis, vers la troisième, quatrième heure, même pour des doses notablement supérieures à la dose mortelle, il se meut avec paresse; cet état bientôt s'accentue; la respiration est parfois augmentée en étendue et en fréquence, bien que rien de fixe n'existe à cet égard; il en est de même des modifications vasomotrices si nettes pour le cyanogène et pour le nitrile malonique, et qui souvent ici font absolument défaut. Ce qui domine essentiellement dans l'intoxication succinique chez le lapin, — car chez le chien il n'en n'est pas ainsi — ce sont les phénomènes de paralysie. La respiration peu à peu se ralentit et devient plus pénible, la paralysie progresse, et parfois enfin surviennent quelques accidents convulsifs.

L'animal meurt lentement, parfois tardivement (deux à trois jours et davantage).

NITRILE PYROTARTRIQUE CHEZ LE LAPIN.

Le nitrile pyrotartrique prend position au point de vue de la toxicité entre les nitriles succinique et malonique; il en est de même au point de vue de la symptomatologie qu'il développe, se rapprochant plus du succinique que du malonique.

L'intoxication se montre plus rapidement que pour le nitrile succinique, sans toutefois — même pour des doses plusieurs fois mortelles — apparaître avec la rapidité de l'intoxication malonique. Elle se manifeste

une demi-heure à une heure après l'injection; la respiration s'accélère légèrement; des phénomènes vasodilatateurs se montrent au pavillon de l'oreille, mais sans présenter les caractères de fixité et d'intensité que nous avons notés pour le nitrile malonique.

Des phénomènes paralytiques apparaissent, et insensiblement l'animal s'éteint après avoir parfois présenté quelques phénomènes convulsifs. Ici aussi, mais moins fréquemment que dans l'intoxication succinique, peut se rencontrer une mort tardive.

NITRILES SUCCINIQUE ET PYROTARTRIQUE CHEZ LE CHIEN.

Le premier symptôme qui, pour les doses franchement mortelles, se montre souvent tardivement, c'est le vomissement. En dehors de ce phénomène, pendant plusieurs heures, une ou plusieurs (deux à trois) journées parfois, l'animal ne présente rien de fixe ni de bien déterminé, si l'on en veut excepter peut être un état de paresse et de lassitude inaccoutumées.

Puis, brusquement parfois, il présente des accès convulsifs, de courte durée (une demi à une minute), à la suite desquels l'animal se relève sans qu'aucune paralysie ne demeure. Les accès convulsifs augmentent insensiblement, progressivement la paralysie l'envahit et l'animal demeure couché sur le côté; parfois alors, — mais encore ici rien de fixe n'existe à cet égard — apparaît une modification respiratoire analogue à celle signalée pour le nitrile malonique. Les accidents convulsifs augmentent en fréquence et en intensité, et bientôt l'animal succombe.

La durée d'évolution est parfois de plusieurs jours, même pour des doses franchement mortelles.

NITRILES SUCCINIQUE ET PYROTARTRIQUE CHEZ LE PIGEON.

L'intoxication par ces nitriles est très semblable; ainsi que nous les avons réunis pour le chien, nous le faisons pour le pigeon. Des vomissements apparaissent, puis un état paralytique caractérisé, pour le nitrile succinique surtout, par un envahissement d'une lenteur et d'une tardivité absolument remarquables et qui parfois s'accompagne, à la fin, d'un état convulsif.

Pour le nitrile pyrotartrique, l'évolution est plus rapide, mais pas plus que pour l'intoxication succinique, n'apparaît la respiration ample et fréquente telle qu'elle se présente dans l'intoxication malonique. Pour le pigeon, comme pour la grenouille, le nitrile pyrotartrique paraît exercer spécialement une action convulsivante.



Ainsi qu'on l'aura remarqué, il existe un caractère familial dans l'intoxication par ces divers nitriles : au plus haut degré, et avec une remarquable rapidité pour le cyanogène, elle se montre dans toute sa pureté et son éclat pour le nitrile malonique; les deux autres composés s'en rapprochent par divers points, s'en écartent par d'autres, fait auquel d'ailleurs il fallait s'attendre, eu égard à leur composition chimique.

Nous avons parlé plus haut de l'élimination en quantité considérable de sulfocyanure par les urines consécutivement à l'administration de nitrile malonique.

Ce fait, qui a été mis en évidence par les recherches de LANG (1) pour le cyanure de potassium et les mononitriles, existe pareillement pour le cyanogène.

Nous l'avons retrouvé aussi pour les nitriles succinique et pyrotartrique.

CHAPITRE III.

Action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis des dinitriles.

Des données expérimentales exposées au chapitre précédent, nous avons conclu que le nitrile malonique est toxique par un des groupements CN et que la disparition des phénomènes toxiques est liée à la transformation de CN en CNS.

Si cette conclusion est fondée, il faut que l'hyposulfite de soude, dont LANG a récemment démontré l'action antitoxique vis-à-vis du cyanure de potassium (2), soit également actif contre l'intoxication par le nitrile malonique.

Nous abordons ainsi la question la plus importante qui ait surgi en ces derniers temps dans le domaine de la toxicologie, de la pharmacodynamie et de la sérothérapie.

De fait, l'expérience est venue démontrer que l'hyposulfite de soude possède vis-à-vis du nitrile malonique, une action antitoxique des plus manifestes.

Voici trois exemples qui en apportent la preuve péremptoire.

(1) LANG : Archiv f. exper. Path u Pharm. Bd. XXXIV, S. 281.
(2) Ibid., Bd. XXXVI, S. 75.



I. Lapin de 2760 *grammes.*

5 h. 05 m. : 25 cc. de $Na_2S_2O_3$ à 5 o/o en injection hypodermique.
5 h. 35 m : 1,5 cc. de nitrile malonique à 1 o/o, soit 5mg,4 par kg.
6 h. 29 m. : Jusqu'à présent, aucun symptôme d'intoxication n'est apparu.
6 h. 30 m. : 5 cc. de nitrile malonique à 1 o/o, soit 18 milligr. par kilogr.
7 h. 40 m. : Jusqu'à présent, absolument normal.
Lendemain matin, absolument normal.
9 h. 45 m. : 2 cc de nitrile malonique à 1 o/o, soit 7mg,3 par kilogramme.
10 h. 10 m. : Respiration accélérée, vaisseaux auriculaires dilatés.
10 h. 15 m. : Attitude dyspnéique.
10 h. 20 m. : Couché sur le côté, paralysie, respiration lente.
10 h. 22 m. : 1 cc. hyposulfite à 5 o/o dans la veine marginale.
10 h. 24-25 m. : La respiration s'accélère.
10 h. 26 m. : L'animal se relève.
10 h. 30 m. : Ne se distingue plus d'un animal normal.

II. Lapin de 3064 *grammes.*

5 h. 52 m. : 1 cc. de nitrile malonique à 5 o/o en injection hypodermique, à droite, soit donc 16mg,3 par kilogramme.
5 h. 53 m. : 1 cc. d'hyposulfite à 5 o/o en inject. hypodermique à gauche.
6 h. 30 m. : Jusqu'à présent, absolument normal; à partir de ce moment, la respiration s'accélère, les vaisseaux de l'oreille se dilatent.
6 h 40 m. : Parésie.
6 h. 45 m. : Paralysie; couché sur le flanc; respiration très dyspnéique.
6 h. 52 m. : Légères convulsions, cris; l'animal est mourant.
6 h. 55 m. : Injection intraveineuse de 1 cc. d'hyposulfite à 5 o/o.
6 h. 58-59 m. : Respiration plus rapide et plus facile.
7 h. : Se remet sur ventre, mais encore parésié.
7 h. 03 m. : Essaie de sauter.
7 h. 06 m. : Saute un peu, mais les mouvements sont encore incoordonnés.
7 h. 12 m. : Saute, mais encore difficilement; se remet graduellement.
7 h. 30 m. : Peut être considéré comme normal.

III. Lapin de 710 *grammes.*

11 h. 43 m. : Injection intraveineuse, dans la veine marginale, de 1 cc. de nitrile malonique à 1 o/o, soit 14 milligrammes par kilogramme, soit au moins deux fois la dose mortelle.
11 h 47 m. : Respiration s'accélère, vasodilatation, l'animal se couche sur le ventre.



11 h. 50 m. : Couché sur le flanc.
11 h. 52 m. : 5 cc. d'hyposulfite à 5 o/o, par la sonde stomacale
11 h. 53 m. : Vasodilatation persistante, dyspnée.
12 h. : Réflexes cornéen et patellaire disparus; respiration très dyspnéique; congestion auriculaire presque nulle.
12 h 02 m. : Ouvre la bouche à diverses reprises, petits cris
12 h, 04 m. : Léger réflexe cornéen, pas de réflexe patellaire.
12 h. 08 m. : Amélioration; meut déjà les pattes; pas de vasodilatation.
12 h. 14 m. : S'est redressé spontanément; couché sur le ventre.
12 h. 27 m : Attitude normale sur pattes.
12 h. 30 m. : Commence à se déplacer spontanément.
12 h. 35 m. : Saute; est presque normal.
1 h. : Absolument normal; se met à manger.

Cette constatation indéniable de l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'action toxique du nitrile malonique nous ouvrit un horizon absolument nouveau dont nous avons entrepris l'exploration méthodique.

Partant de l'hypothèse que cette action antitoxique de l'hyposulfite est essentiellement de nature chimique, qu'elle est exercée par le groupement NaS de la molécule $\begin{matrix} NaO \\ NaS \end{matrix} > SO_2$, et que par conséquent il devait y avoir un rapport simple entre les actions toxique et antitoxique des deux substances et leur poids moléculaire respectif, nous avons employé dans toutes ces expériences des solutions normales ou moléculaires au millième.

Le poids moléculaire du nitrile malonique étant de 66, la solution moléculaire au millième renferme 66 o/oo de nitrile malonique. La molécule de l'hyposulfite de soude cristallisé est $Na_2S_2O_3 + 5\ H_2O$; le poids de la molécule anhydre, celui qui seul importe ici, est donc de 158 et la solution moléculaire au millième renferme 158 d'hyposulfite anhydre ou 248 d'hyposulfite cristallisé.

L'action antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique est-elle exercée par l'hyposulfite en nature, ou bien celui-ci détermine-t-il dans l'organisme une modification telle que celui-ci devient réfractaire à l'action toxique du nitrile malonique, qu'il s'établit une sorte d'immunité qui persiste après la disparition de l'hyposulfite de l'organisme animal ?

Pour élucider cette première question, nous avons administré à des séries de lapins des doses croissantes d'hyposulfite jusqu'à la dose mortelle, puis à des intervalles plus ou moins rapprochés du moment d'administration de l'hyposulfite, une dose sûrement mortelle de nitrile malonique.

Les résultats de ces expériences se trouvent résumés dans la tableau suivant :



Lapin.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ EN VOLUME D'HYPOSULFITE A 158 0/00	NITRILE MALONIQUE A 66 0/00 *un* CC. INJECTÉ APRÈS	PHÉNOMÈNES D'INTOXICATION
1	2200	2 cc.	10 m.	Rien.
2	2170	2	30 m.	Id.
3	2450	2	1 h. 0 m.	Tombe sur le flanc 1 h. 2 m. après l'inj. de nitr. mal.
4	2400	2	1 32	Id. 0 40 id.
5	2153	2	2 11	Id. 0 53 id.
6	2350	2	2 30	Id. 0 15
7	2590	2	2 48	Id. 0 15
8	2798	2	3 00	Id. 0 18
9	2720	2	3 30	Id. 0 15
				(6 à 9) Toute action antitoxique disparaît donc après 2 h. 30 m. environ.
10	2268	12	2 22	Rien.
11	2265	12	3 22	Id.
12	2876	12	4 17	Id.
13	2500	12	6 02	Tombe sur flanc 34 min. après l'adm. du nitr. m.
14	2615	12	8 00	Id. 15 min. id.
				Donc état réfractaire nul après 7 h. environ.
15	2247	20	7 30	Rien.
			10 00	Légère parésie après 0 h. 30 m.
				Donc l'état réfractaire disparaît complètement après 11 h. environ.
16	2728	30	13 22	Rien.
			15 28	Id.
			16 15	Après 0 h. 35 m., intoxication manifeste.
				État réfractaire nul après 17 h. environ.
17	2120	40	12 54	Rien.
			18 10	Après 0 h. 35 m., couché sur le flanc.
				État réfractaire nul après 19 h. environ.
18	2570	50	12	Rien.
			15	Id.
			18	Id.
			21	Id.
			23	Phénomènes d'intoxication douteux.
			37	Paralysie après 0 h. 15 m. environ.
				État réfractaire nul après 24 h. environ.

En résumé, l'état réfractaire disparaît donc complètement, en moyenne, pour 2 cc. d'hyposulfite à 158 o/oo après deux heures trente minutes; pour 12 cc., après sept heures; pour 20 cc., après onze heures; pour 30 cc., après dix-sept heures; pour 40 cc., après dix-neuf heures; pour 50 cc., après vingt-quatre heures.

L'état réfractaire ou d'immunisation déterminé par l'injection hypodermique de l'hyposulfite de soude persiste ainsi d'autant plus longtemps que la dose d'hyposulfite administrée a été plus élevée. Mais l'élimination de l'hyposulfite comme tel ou sa transformation en un composé inactif au point de vue antitoxique doit demander également d'autant plus de temps que la dose d'hyposulfite a été plus considérable. De fait, on observe que l'urine sécrétée après l'injection de l'hyposulfite renferme de l'hyposulfite en nature, et cela, en quantité d'autant plus notable que la dose administrée a été plus grande.

L'addition aux urines de nitrate d'argent donne un précipité blanc qui noircit à l'air; l'urine acidifiée par HCl dégage du SO_2 et devient complètement laiteuse. Il est certain dès lors que la majeure partie de l'hyposulfite s'élimine comme telle avec les urines. Lorsque l'état réfractaire a cessé d'exister, on ne peut plus déceler la présence d'hyposulfite dans le liquide urinaire.

L'action antitoxique de l'hyposulfite est donc indissolublement liée à la présence de l'hyposulfite en nature au sein de l'organisme; l'état réfractaire disparaît avec l'hyposulfite.

Cette élimination de l'hyposulfite par les urines débute quelques minutes après son injection; elle atteint bientôt un maximum, puis paraît s'achever de plus en plus lentement.

Après avoir déterminé ainsi la durée de l'état réfractaire pour des doses croissantes d'hyposulfite, nous avons envisagé la question suivante : si l'on injecte à quelques secondes d'intervalle une dose mortelle de nitrile malonique dans le flanc droit, quelle dose d'hyposulfite de soude faut-il injecter dans la région symétrique du côté gauche pour prévenir l'apparition de tout phénomène d'intoxication ?

Les résultats des expériences résumées dans le tableau suivant apportent la solution de cette question.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	NITRILE MALONIQUE PAR KILOGRAMME EN MILLIGR.	VOLUME DE LA SOLUTION MOLÉCULAIRE DE N. M. à 66 0/00	SOLUTION MOLÉCULAIRE D'HYPOSULFITE 158 0/00	— SURVIE + MORT
				cc.	
1	2650	25	1 cc.	0,4	+ après 0 h. 24 m.
2	2410	27	»	0,45	+ » 0 h. 45 m.
3	2700	24	»	0,5	+ » 0 h. 50 m.
4	2575	26	»	0,85	+ » 1 h.
5	2290	29	»	1,00	+ » 2 h.
6	2200	30	»	1,15	+ » 6 h.
7	2200	30	»	1,25	+ » 6 h.
8	2250	29	»	1,25	—
9	2760	24	»	1,5	—
10	2670	25	»	1,5	—

Pour 1 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique au millième, ce qui correspond en moyenne, pour les animaux ci-dessus, à une dose quatre à cinq fois mortelle, il suffit donc d'injecter simultanément 1,2 cc. à 1,5 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite au millième. Si l'on injecte en même temps, en des régions différentes, l'action antitoxique de la molécule de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'action toxique de la molécule de nitrile malonique est donc dans le rapport de 1 : 1,2 à 1,5.

Soit que l'on donne une dose simplement toxique, simplement mortelle, ou plusieurs fois mortelle de la solution moléculaire de nitrile malonique, pourvu que l'on injecte immédiatement après 1,5 fois le volume de la solution moléculaire d'hyposulfite, il n'apparaît jamais le moindre symptôme d'intoxication.

Toutefois, il existe une limite supérieure à la dose de nitrile malonique qui peut être administrée impunément en association avec l'hyposulfite. Pour déterminer cette limite, il suffit d'élever progressivement la dose de la solution moléculaire de nitrile malonique en administrant simultanément 1,5 fois la dose moléculaire d'hyposulfite.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	VOLUME DE LA SOLUTION MOLÉCULAIRE DE N. M. 66 o/oo	VOLUME DE LA SOLUTION MOLÉCULAIRE D'HYPOSULFITE 158 o/oo	MILLIGRAMMES DE NITR. MALONIQUE PAR KILOGR.	— SURVIE + MORT
		cc.	cc.	mgr.	
1	860	0,65	1,0	50	—
2	860	0,7	1,1	54,0	—
3	2382	2,0	3,0	55,4	—
4	2065	1,7	2,5	54,0	+
5	2470	2,05	3,2	55,0	+
6	2760	2,4	3,6	57,4	+
7	2350	2,0	3,0	56,0	+
8	2300	2,05	3,0	59,0	+
9	2248	2,02	3,0	59,0	+

A partir d'environ 55 milligrammes de nitrile malonique par kilogramme d'animal, l'hyposulfite administré à la dose indiquée ne prévient donc plus, nous ne disons pas l'intoxication par le nitrile malonique, mais l'empoisonnement, la mort de l'animal. On était en droit d'espérer qu'en renforçant la dose de la solution moléculaire d'hyposulfite, l'animal aurait pu supporter une dose encore plus élevée de nitrile malonique. Le tableau suivant démontre qu'il n'en est rien.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	SOLUTION MOLÉCULAIRE DE N. M. à 66 o/oo	SOLUTION MOLÉCULAIRE D'HYPOSULFITE à 158 o/oo	MILLIGRAMMES DE NITR. MALONIQUE PAR KILOGR.	— SURVIE + MORT
		cc.	cc.		
1	2238	2,25	6,0	66	+
2	2050	2,05	3,6	61	+
			3.6		
			3,6		
3	2662	2,5	4.2	66	+
			3,6		
4	2624	3,0	10,0	76	+
			5,0		
			5,0		
5	2360	3,8	5,0	106	+
			5,0		
			5,0		
			5,0		
			5,0		
			1,0		

Et pourtant, ce n'est pas la quantité de sulfocyanure que peuvent former 55 milligrammes de nitrile malonique qui devient la cause de la mort, attendu que 1 décigramme et plus de sulfocyanure ne détermine aucun phénomène d'intoxication. Ce n'est pas non plus la dose antitoxique d'hyposulfite, car 4 grammes par kilogramme peuvent être supportés, ainsi que nous le disions antérieurement.

En résumé, de l'exposé qui précède, il résulte indubitablement que l'hyposulfite de soude possède une action antitoxique préventive vis-à-vis de l'action toxique du nitrile malonique, et cela, jusqu'à la limite de 55 milligrammes par kilogramme, soit jusqu'à concurrence d'environ neuf à dix fois la dose mortelle.

L'hyposulfite de soude exerce-t-il également une action antitoxique curative vis-à-vis de l'action toxique du nitrile malonique? Peut-il, non seulement prévenir l'intoxication, non seulement empêcher l'intoxication de devenir plus intense, mais encore faire disparaître les symptômes d'intoxication qui existent?

Nous pouvons répondre à cette question de la manière la plus catégorique, et cela par l'affirmative, comme le démontrent déjà diverses expériences (voir spécialement l'expérience III, p. 146).

D'une manière générale, *quelle que soit la dose de nitrile malonique administrée, pourvu qu'elle ne dépasse pas neuf fois la dose mortelle, quel que soit le mode d'administration, par voie stomacale, hypodermique ou intraveineuse, quelles que soient la durée et la profondeur de l'intoxication, pourvu que la respiration persiste encore quelques minutes après l'administration de l'hyposulfite de soude, on peut, à l'aide d'une dose adéquate d'hyposulfite, sauver la vie de l'animal, faire disparaître comme par enchantement, dans l'intervalle de cinq à dix minutes, les symptômes respiratoires, circulatoires et nerveux de l'intoxication.*

L'hyposulfite de soude est donc l'antidote ou l'antitoxique préventif et curatif du nitrile malonique.

C'est la première fois, croyons-nous, que l'existence d'un antidote physiologique vrai, dans le sens entier du mot, au point de vue préventif et curatif, est démontrée.

Depuis longtemps, on connaît des contre-poisons (acides contre les bases et inversement), on a découvert des antagonistes au sens restreint du mot (physostigmine et atropine), on a signalé des médications symptomatiques d'empoisonnement.

Lang a démontré l'action préventive, mais non curative, de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du cyanure de potassium. L'action antitoxique



de ce même hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique ne peut être comparée qu'à l'action des antitoxines sur les toxines microbiennes. Le sérum antidiphtérique comme d'autres sérums possède en effet une action préventive et peut-être curative vis-à-vis des effets de la toxine correspondante. Mais la nature chimique de la toxine et de l'antitoxine est totalement inconnue; leur action réciproque est à peine soupconnée dans son mécanisme : les uns, parmi lesquels BEHRING, prétendent que c'est une action neutralisante directe (antidote chimique, contre-poison, antitoxine); les autres, parmi lesquels BUCHNER, soutiennent que l'antitoxine agit sur la toxine par l'intermédiaire de l'organisme, qu'elle est un antidote physiologique (1).

Avant de serrer de plus près le problème de l'action antitoxique de l'hyposulfite, relevons que cette antitoxine inorganique, d'origine minérale, présente de commun avec l'antitoxine organique animale ou bactérienne de ne pas être toxique elle-même; l'hyposulfite est supporté à la dose de 4 grammes par kilogramme. Ainsi que nos expériences le confirment, il est aussi inoffensif que les sels alcalins neutres; le nitrile malonique, comme les toxines, est seul un poison.

Nous avons démontré plus haut que lors de l'administration simultanée des deux solutions moléculaires (nitrile malonique et hyposulfite), il faut, pour prévenir tout insuccès, les injecter dans le rapport de 1 : 1,2-1,5. Ce rapport montre déjà que dans cette condition expérimentale moins de 1,5 molécule d'hyposulfite suffit pour neutraliser l'action toxique de 1 molécule de nitrile malonique; une molécule d'hyposulfite ne peut céder qu'un radical NaS, donc ne peut neutraliser qu'un seul radical CN de $CN - CH_2 - CN$.

Mais nous avons démontré également, d'une part, que l'action toxique de $CN - CH_2 - CN$ n'apparaît qu'après un certain nombre de minutes, temps exigé pour le transport, pour l'absorption intime du nitrile malonique, peut-être, et surtout, pour la formation d'une quantité toxique de CN; d'autre part, qu'après l'injection d'hyposulfite, l'action antitoxique de celui-ci disparaît après un certain temps par suite de son élimination, soit pour 2 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite, après deux à trois heures.

Comme l'hyposulfite et le nitrile malonique, en se rencontrant comme tels au sein de l'organisme, ne réagissent pas en totalité l'un sur l'autre,

(1) Depuis la rédaction de ce manuscrit (15 janvier 1896), nous avons entrepris diverses recherches en vue d'élucider le mode d'action de l'hyposulfite; elles paraîtront prochainement dans ces *Archives*.

une fraction d'hyposulfite s'éliminera comme telle avec les urines pendant la période prétoxique, et même pendant la période d'intoxication; cette fraction n'aura pu développer son action antitoxique.

Cette déduction se trouve pleinement confirmée par l'expérience directe : si nous injectons à un lapin 1 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique et si, au lieu d'injecter une dose unique d'hyposulfite, nous administrons celui-ci en doses fractionnées de cinq en cinq minutes par exemple, et ainsi de suite, nous parvenons à prévenir tout phénomène d'intoxication par un volume de la solution moléculaire d'hyposulfite exactement égal au volume de la solution moléculaire de nitrile malonique injecté.

Cette expérience (voir surtout les expériences II et IV, ci-dessous) est assez difficile à conduire d'une manière parfaite et pleinement démonstrative; mais pour doser le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite, on peut encore poser la question de la manière suivante : étant donné que la dose mortelle de nitrile malonique s'élève à 6 milligrammes par kilogramme d'animal, étant donné que 1 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique à 66 o/oo ait été injecté à un lapin, quelle est la dose minimale de la solution moléculaire d'hyposulfite capable de prévenir la mort de l'animal?

Une série d'expériences nous donnera la réponse à cette question ainsi posée.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2665 *grammes.*

4 h. 37 m. : 0,8 cc. de nitrile malonique en injection intraveineuse (20 milligr. par kilogr.).
4 h. 42 m. : 0,5 cc. d'hyposulfite en injection souscutanée.
5 h. 20 m. : Jusqu'à présent, pas de phénomènes visibles d'intoxication.
6 h. : Sur le flanc.
6 h. 5 m. : 0,3 cc. d'hyposulfite en injection intraveineuse.
6 h. 30 m. : Normal.

EXPÉRIENCE II.

Quatre jours plus tard; 2819 *grammes.*

10 h. 32 m. : 1 cc. de nitrile malonique en injection souscutanée (25 milligrammes par kilogr.).
10 h. 43 m. : Respiration accélérée.
0,5 cc. d'hyposulfite en injection souscutanée; l'intoxication ne s'aggrave pas, mais disparaît peu à peu.

11 h. 25 m. : Normal.
11 h. 34 m. : 0,25 cc. d'hyposulfite.
12 h. 45 m. : Normal.
1 h. : 0,2 cc. d'hyposulfite.
Demeure normal. A reçu en plus : 0,05 cc. de nitrile malonique = 3,3 mgr.

EXPÉRIENCE III.

Lapin de 2170 grammes.

4 h. 34 m. : Injection intraveineuse de 0,6 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique (18 milligr. par kilogr.).
4 h. 55 m. : Respiration dyspnéique; couché sur le flanc; injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite.
5 h. 12 m. : Se redresse sur ses pattes.
5 h. 30 m. : Normal.
A reçu en plus : 0,1 cc. de nitrile malonique = 6,6 mgr.

EXPÉRIENCE IV.

Même animal, quatre jours plus tard; 2270 grammes.

10 h 31 m. : 1 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique en injection hypodermique.
10 h. 41 m. : Respiration déjà très accélérée.
10 h. 42 m. : Injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite (solution moléculaire). L'animal revient peu à peu à l'état normal.
11 h. 25 m. : État quasi normal.
11 h. 33 m. : 0,25 cc. d'hyposulfite (injection souscutanée).
12 h. 45 m. : Respiration accélérée, légère parésie.
1 h. : 0,2 cc. d'hyposulfite (injection souscutanée).
Reste définitivement à l'état normal.
A reçu en plus : 0,05 cc. de nitrile malonique = 3,3 mgr.

Pour sauver la vie de l'animal, il faut et il suffit d'injecter d'une manière appropriée le même volume de solution moléculaire d'hyposulfite que de nitrile malonique, par conséquent le même nombre de molécules, moins le volume (donc le nombre de molécules exprimé par la dose mortelle de 6 milligr. par kilogr.) de la dose supportée par l'organisme.

Nous pouvons donc dire d'une façon catégorique qu'une molécule d'hyposulfite neutralise exactement le pouvoir toxique d'une molécule de

nitrile malonique. Or, comme une molécule d'hyposulfite ne peut donner qu'un radical NaS, la molécule de nitrile malonique n'est toxique que par un seul de ses radicaux CN. La dose mortelle de nitrile malonique comparée à celle de l'acide cyanhydrique (HCN), le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique sont donc d'accord pour démontrer que le nitrile malonique n'agit que par un seul de ses groupements CN.

Le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique est d'un intérêt tellement capital qu'il mérite d'être étudié chez les différents vertébrés. Les données sur la toxicité du nitrile malonique chez divers animaux (voir chapitre I) nous permettent d'aborder directement cette étude comparée.

Chien.

Chien de 4500 *grammes.*

5 h. 35 m. : Injection hypodermique de 1,4 cc. de la solution moléculaire à 66 0/00, soit 20 milligr. par kilogr., dose trois fois mortelle.

5 h. 42 m. : Vomissements.
0,5 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite.

5 h. 52 m. : La respiration continue à être ample, 16 par minute.

6 h. : Quelques efforts de vomissements.

6 h. 7 m. : L'intoxication ne progresse pas.

6 h. 20 m. : Vomissements.

6 h. 22 m. : Injection de 0,25 cc. d'hyposulfite.

6 h. 30 m. : Meilleure allure; circule; la respiration n'est plus pénible.

6 h. 50 m. : Nouveaux efforts de vomissements.
0,25 cc. d'hyposulfite.

7 h. 10 m. : Chancelle. — 0,5 cc. d'hyposulfite.

7 h. 30 m. : État s'améliore; il répond à l'appel; boit; la respiration ne présente aucun caractère anormal; pas de salivation ni de symptômes parésiques; tantôt se lève, tantôt se promène, tantôt se couche.

Le lendemain, absolument normal.

L'animal a donc reçu 1,5 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite pour 1,4 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique.

L'action antitoxique de l'hyposulfite s'exerce donc chez le chien, comme chez le lapin, de molécule à molécule.

La limite supérieure de désintoxication est aussi approximativement la même que chez le lapin. Tandis qu'un chien de 3520 grammes, auquel nous injectons à 10 h. 34 m., 2,7 cc. de la solution moléculaire de nitrile malonique, soit 50 milligrammes par kilogr. (dose huit fois mortelle), et à 10 h. 35 m. 4 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite (158 o/oo), survit parfaitement, malgré la dose unique relativement minime d'hyposulfite, le chien de l'expérience suivante succombe malgré les doses massives et répétées d'hyposulfite; il avait reçu la dose de 60 milligr. par kilogr. d'animal, c'est-à-dire une dose dépassant légèrement neuf fois la dose mortelle.

Chien de 8700 *grammes.*

2 h. 57 m. : Injection hypodermique de 522 milligr. de nitrile malonique = 60 milligr. par kilogr.
3 h. 3 m. : Injection hypodermique de 10 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite.
3 h. 5 m. : Vomissements; respiration accélérée; il tombe.
3 h. 6 m. : Injection hypodermique de 50 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite.
3 h. 30 m. : Efforts de vomissement.
4 h. : Paraît encore malade.
5 h. : Même état.
6 h. 30 m. : Paraît à peu près remis.
7 h. du soir : Semble normal.
7 h. lendemain matin : Est sur pieds, mais chancelant; respiration pénible.
7 h. 30 m. : Il tombe.
8 h. : Convulsions qui persistent sans discontinuer.
10 h. 7 m. : Même état. Injection de 20 cc. d'hyposulfite.
10 h. 20 m. : Pas d'amélioration.
11 h. : Idem.
11 h. 15 m : Idem.
12 h. : Mort.

Rat blanc.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE NITRILE MALONIQUE	RAPPORT MORTEL	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE	—SURVIE +MORT	OBSERVATIONS
1	89	2/20 solution déci-normale = 0,66mg.	Dose presque mortelle	2/20 solution déci-normale = 1,58mg.	—	N'a rien présenté.
2	92	»	»	»	—	Id.
3	220	6/20 = 1,98	Dose supérieure à dose mortelle.	6/20 = 4.74	—	A présenté rapidement des symptômes graves d'intoxication qui disparurent 8 minutes après l'injection de l'hyposulfite.
4	247	5/20 = 1,65	»	5/20 = 3,95	—	Symptômes d'intoxication peu intenses et passagers.
5	74	4/20 = 1,32	Plus de 2 fois mortelle	13/20 = 10,27	—	A présenté des symptômes très graves qui se dissipèrent rapidement après l'injection d'hyposulfite.
6	90	7/20 = 2.31	— 3 —	11/20 = 8,69	—	Id.
7	70	6/20 = 1,98	— 3 1/2—	1 cc. = 15,8	—	A présenté des symptômes d'intoxication de courte durée.
8	82	10/20 = 3,3	— 5 —	1 1/4 cc. = 16,14	—	Accidents peu graves et passagers.
9	62	15/20 = 4.98	— 10 —	1 cc. = 15,8	—	A aucun moment n'a présenté d'accidents.
10	85	30/20 = 9,99	— 13 —	2 cc. = 31,6	—	Id.
11	85	31/20 = 10,26	— 15 —	187,5	+	Plus de deux heures après l'injection du nitrile malonique apparaissent les symptômes d'intoxication. Une nouvelle quantité d'hyposulfite injectée rétablit l'animal pour quelques heures, puis nouveaux accidents.
12	80	34/20 = 14,22	— 17 —	316	+	Apparition des symptômes plus de trois quarts d'heure après l'injection. Aggravation rapide, suivie de mort malgré des injections répétées d'hyposulfite.

L'hyposulfite présente donc vis-à-vis de l'intoxication par le nitrile malonique un pouvoir antitoxique préventif (nos 1 et 2) et curatif (nos 5 et 6).

En outre, une molécule d'hyposulfite neutralise l'action toxique d'une molécule de nitrile malonique; l'expérience suivante en fournit la preuve absolument démonstrative.

Trois rats : *A* (70 grammes), *B* (90 grammes), *C* (95 grammes), reçoivent des doses de nitrile malonique représentées par : pour *A*, 2/20 de la solution déci-normale; *B*, 3/20; *C*, 3/20, doses qui, pour tous trois, sont supérieures à la dose mortelle.

Ils reçoivent trois minutes après, des quantités d'hyposulfite de soude représentées par : pour *A*, 1/20 de la solution déci-normale; *B*, 3/20; *C*, 6/20; c'est-à-dire que pour *A*, le nitrile malonique et l'hyposulfite sont dans le rapport de 2 à 1; pour *B*, de 1 à 1; pour *C*, de 1 à 2.

Or, *A*, après vingt minutes, présente des accidents graves auxquels il survécut; *B*, pendant une très courte période, fut moins mobile; sa respiration légèrement accélérée, son regard éteint indiquaient suffisamment que sans présenter un véritable état d'intoxication, il n'était pas absolument à l'état normal; *C*, à aucun moment, ne présenta rien de spécial.

Pourquoi *B*, qui avait reçu le nitrile malonique et l'hyposulfite dans un rapport moléculaire de 1 à 1 dévia-t-il quelque temps (dix minutes à peine) et à un faible degré de l'état normal? Nous l'avons dit plus haut en parlant du lapin : injecté en même temps que le nitrile malonique ou à court intervalle après, une partie de l'hyposulfite est éliminée par les urines, c'est-à-dire qu'une fraction de la dose injectée est perdue. Cette fraction, minime d'ailleurs, est suffisante pour permettre au nitrile malonique de reprendre le dessus, et cela, en proportion de la quantité d'hyposulfite perdu : c'est ce qui explique l'apparition des accidents légers et fugaces chez *B* et l'absence d'accidents chez *C*.

Ainsi que le tableau précédent le démontre, le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite se maintient jusqu'à concurrence de la dose quatorze fois mortelle.

En résumé, chez le chien et le rat, comme chez le lapin, l'hyposulfite de soude possède vis-à-vis du nitrile malonique une action antitoxique préventive et curative qui s'exerce de molécule à molécule. Cette action antitoxique se manifeste également d'une manière absolument constante et uniforme depuis les plus faibles doses jusqu'à une dose limite supérieure plusieurs fois mortelle, qui est de 55 milligr. par kilogr. de chien, soit une dose neuf fois mortelle, de 112 milligr. par kilogr. de rat blanc, soit une dose quatorze fois mortelle (1).

(1) Une expérience classique pour démontrer l'action antitoxique préventive et curative de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du nitrile malonique consiste à prendre trois lapins (chiens, rats ou souris), auxquels on injecte par voie hypodermique ou intraveineuse une dose 1-9 fois mortelle de nitrile malonique soit 5 à 55 mgr. par kilogramme; le premier lapin sert de témoin;

Par conséquent, pour tous les animaux, il existe une dose de nitrile malonique au-dessus de laquelle la mort survient inévitablement.

Pourquoi? Une remarque fondamentale doit nous guider dans la recherche de la solution de ce problème, à savoir, qu'aucun des lapins qui meurent après administration du nitrile malonique à dose très élevée et d'une dose antitoxique suffisante d'hyposulfite, ne présente l'évolution caractéristique de l'intoxication par le nitrile malonique seul. Le lapin injecté avec une dose supérieure à 55 milligrammes par kilogramme et avec une dose suffisante d'hyposulfite reste normal pendant des heures entières, et placé avec des lapins normaux, non injectés, il ne peut en être distingué. Au bout de plusieurs heures, il commence à présenter un état d'hyperexcitabilité qui s'accroît progressivement jusqu'au moment où sous la moindre excitation, ou spontanément, éclate un accès incoercible de mouvements propulsifs. Si l'animal est hors de sa cage, il se lance subitement en avant dans une course vertigineuse, telle qu'un lapin normal ne la présente jamais; puis, après avoir franchi 5 à 10 mètres, il tombe sur le flanc; frappé d'un accès convulsif, — mouvements cloniques d'abord, toniques ensuite, — il offre pendant plusieurs secondes un état tétanique identique au tétanos strychnique. Ou il meurt au cours de l'accès, ou il tombe en un état de paralysie dont il se relève rapidement, d'ordinaire après quelques minutes, pour rentrer dans l'état d'anxiété primitif. La respiration et le cœur sont accélérés pendant cet état d'hyperexcitabilité, mais d'après un type très différent de celui présenté au cours de l'intoxication simple par le nitrile malonique.

Bientôt de nouveaux accès surgissent et, après un ou plusieurs jours, l'animal succombe, généralement au cours de l'un d'eux.

De même, chez le chien et le rat, l'intoxication par les doses élevées de nitrile malonique associé à l'hyposulfite s'écarte par certains symptômes de l'intoxication par le nitrile malonique seul.

Les symptômes d'intoxication du nitrile malonique seul, comme ceux déterminés par le sulfocyanure seul et l'hyposulfite seul, comparés à ceux qui surviennent après les doses maximales de nitrile malonique et d'hyposulfite, nous amènent à conclure que les symptômes qui apparaissent dans ce dernier cas ne sont déterminés par aucune de ces substances en particulier, ni par l'ensemble de ces substances.

Ainsi que nous l'avons vu, c'est l'organisme vivant qui décompose le nitrile malonique; nous pouvons nous figurer que cette action de décomposition

---

le deuxième reçoit immédiatement 5 cc. par exemple d'une solution d'hyposulfite de soude à 10 o/o; le troisième reçoit cette même dose lorsque le nitrile a déve'oppé la plénitude de son action, soit à la période de paralysie complète. Le premier meurt, le deuxième demeure normal et le troisième redevient normal après dix minntes en moyenne.



exercée par la substance vivante devient toxique et mortelle à partir d'une dose supérieure de nitrile malonique. Il se peut également que le groupement CH_2—CN résultant de la scission de CN—CH_2—CN ait un pouvoir toxique supérieur à CH_3—CN.

Comme l'action toxique des dinitriles supérieurs et celle des mononitriles supérieurs est assez analogue à celle manifestée par la dose mortelle du mélange de nitrile malonique et d'hyposulfite, on pourrait, dans cette action mortelle, attribuer une part prépondérante au groupement CH_2—CN. Mais l'action antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du cyanogène paraît démontrer qu'il n'en est rien, ainsi que nous le verrons plus loin.

Nous terminons ce mémoire par l'étude comparée de l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'action toxique des quatre dinitriles, en prenant comme terme de comparaison l'action antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile malonique.

Les expériences qui suivent démontrent que l'hyposulfite est également efficace contre l'empoisonnement par les nitriles oxalique (cyanogène), succinique et pyrotartrique. Seulement, les conditions d'administration de l'antidote, la durée et la puissance de son action sont différentes.

CYANOGÈNE ET HYPOSULFITE.

Dans les quatre expériences du tableau suivant, des quantités croissantes d'hyposulfite furent injectées dans la veine marginale, et cela trois minutes avant l'administration hypodermique de la dose mortelle de cyanogène, calculée à raison de 13 milligrammes par kilogramme. Les quatre animaux survivent; en conséquence, la moindre quantité d'hyposulfite suffit pour prévenir la mort; mais les phénomènes d'intoxication sont d'autant plus prononcés et plus persistants que la dose d'hyposulfite est moindre. Ce n'est qu'à partir de la dose de 1 cc. de la solution moléculaire, administrée trois minutes avant le cyanogène, qu'aucun symptôme n'apparaît.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	DOSE MORTELLE DE $(CN)_2$ CALCULÉE A RAISON DE 13 MG. PAR KILOGR.	DOSE DE $(CN)_2$ REÇUE EN INJECTION HYPODERMIQUE	DOSE D'HYPOSULFITE CC. DE SOLUTION A 158 0/00	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
		mgr.	mgr.	cc.		
1	650	8,45	8,50	0,03	—	Intoxication grave. Convulsions.
2	850	10,05	10,07	0,065	—	Accélération respiratoire.
3	1150	14,5	14,6	0,1	—	Id.
4	2320	30,0	30,5	1,0	—	Aucun symptôme d'intoxication.

Mais à mesure qu'on élève la dose mortelle de cyanogène et que celle-ci est administrée à un moment plus voisin de l'administration de l'hyposulfite, la dose d'hyposulfite nécessaire pour prévenir l'intoxication devient plus grande. Ainsi, dans les expériences suivantes, l'hyposulfite était encore injecté dans la veine marginale, mais seulement une demi-minute avant l'injection hypodermique de cyanogène.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE $(CN)_2$ REÇUE	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE REÇUE SOLUTION MOLÉCULAIRE)	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
		mgr.	cc.		
1	1190	22,425	0,7	—	Intoxication grave.
2	1070	21,125	0,8	—	Intoxication moyenne.
3	2200	54,4	1,0	—	Id.
4	2380	49,2	1,5	—	Intoxication légère.
5	2720	54,4	2,0	—	Intoxication nulle.

L'injection hypodermique d'une dose de une à deux fois mortelle de cyanogène exige donc, pour que l'intoxication n'apparaisse pas, l'injection préalable dans une veine de 2 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite. Cette dose devient absolument insuffisante lorsque son administration a lieu après celle du cyanogène, comme le démontre l'exemple suivant.

Lapin de 2850 *grammes.*

7 h. 14 m. : Injection hypodermique de 57 milligrammes de $(CN)_2$.
7 h. 16 m. : L'animal tombe; quelques secousses convulsives.
7 h, 17 m. à 7 h. 18 m. : Injection intraveineuse de 2 cc. d'hyposulfite à 158 o/oo.
7 h. 23 m. : Respiration s'arrête; mort.

Pour prévenir l'intoxication si rapide par des doses plusieurs fois mortelles de cyanogène, il faut, comme pour l'acide cyanhydrique, administrer des doses très massives d'hyposulfite. A cette condition seulement, on peut dépasser impunément la dose mortelle et, d'après nos expériences, l'élever jusqu'à une dose quatre à cinq fois mortelle.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE	QUANTITÉ DE CN—CN	QUANTITÉ DE $(CN)_2$ PAR KGR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
				mgr.		
1	2150	11 h. 50 m. = 20 cc.	12 h. 05 m. = 87,55 mgr.	40	—	Respir. accélérée, paralysie; état normal à 1 h. 30 m.
2	2210	12 h. 42 m. = 20 cc.	12 h. 30 m. = 111,44 mgr.	50	—	Paralysie, convulsions; état normal à 2 h. 15 m.
3	2220	12 h. 20 m. = 20 cc.	12 h. 35 m. = 111,44 mgr.	50	—	Paralysie; état normal à 1 h. 7 m.
4	2390	11 h. 05 m. = 20 cc.	11 h. 20 m. = 143,28 mgr.	60	—	Paralysie; état presque normal à 12 h. 30 m.
5	2310	11 h. 09 m. = 20 cc. 11 h. 36 m. = 3 cc. (intrav.) 2 h. 35 m. = 2 cc. (intrav.) 3 h. 45 m. = 2 cc. (intrav.)	11 h. 24 m. = 137,31 mgr.	60	+	État paralytico-convulsif persistant pendant plusieurs heures; à 7 h. soir état très grave; meurt pendant la nuit.
6	2270	3 h. 07 m. = 30 cc. 3 h. 40 m. = 4 cc. (intrav.)	3 h. 27 m. = 159,20 mgr.	70	+	Accidents graves déjà à 3 h. 29 m., paralysie; meurt à 3 h. 48 m.
7	1020	12 h. 32 m. = 40 cc.	12 h. 47 m. = 71,64 mgr.	70	+	Tombe à 1 h.; meurt à 1 h. 10 m.

Les nos 1, 2, 3 et 4 parurent normaux pendant vingt-quatre heures consécutives, puis devinrent malades et succombèrent les jours suivants.

Quelle que soit la dose d'hyposulfite, le moment et le mode de son administration, à partir d'environ 60 milligrammes de cyanogène par kilogramme, il devient impossible de prévenir l'intoxication immédiate de l'animal. L'hyposulfite développe la plénitude de son action antitoxique lorsqu'il arrive dans le sang et dans les éléments tissulaires avant le cyanogène; car, une fois que ce poison, administré à dose plusieurs fois mortelle, a pénétré dans la profondeur de l'organisme sans se trouver aussitôt en face du contre-poison, il agit avec une telle célérité et une telle puissance, que la mort survient fréquemment malgré l'injection intraveineuse de hautes doses d'hyposulfite.

L'action antitoxique de l'hyposulfite, vis-à-vis de l'action toxique du cyanogène, tout en étant réelle, se manifeste dans des limites bien plus étroites que vis-à-vis de l'action toxique du nitrile malonique.

Ainsi que nous l'avons vu antérieurement il existe également une dose limite supérieure de nitrile malonique à partir de laquelle l'hyposulfite n'empêche plus la mort de l'animal; les expériences ci-dessus montrent qu'il en est de même pour le cyanogène; nous savons d'autre part, par le mémoire de LANG, que le même fait se présente pour le cyanure de potassium; enfin nous verrons tantôt que l'hyposulfite se comporte encore de la même manière vis-à-vis des nitriles succinique et pyrotartrique.

Puisque la dose limite supérieure existe pour CN—CN et HCN, comme pour $CN-CH_2-CN$, $CN-CH_2-CH_2-CN$ et $CN-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, on ne peut invoquer, pour expliquer sa raison d'être, la présence dans la molécule des dinitriles d'un groupement toxique, soit par exemple, d'un radical hydrocarbure sur lequel l'hyposulfite n'agirait pas.

Le problème est donc circonscrit; il suffit de résoudre pourquoi le groupement CN, de CN—CN ou de HCN, de $CN-CH_2-CN$ etc., n'est neutralisé dans son action toxique par l'hyposulfite que jusqu'à une certaine limite supérieure.

L'hyposulfite injecté et le sulfocyanure formé n'étant pas toxiques à ces doses, il faut rechercher la cause de l'intoxication et de la mort dans le processus de désintoxication lui-même. Or, nous avons vu que la substance vivante y joue un rôle d'intermédiaire qui pourrait être comparé à celui de l'acide sulfurique dans la transformation de l'alcool en éther : c'est ce rôle d'intermédiaire qui nous paraît devenir fatal, la substance vivante ne se reconstituant pas intégralement ainsi que le fait quasi indéfiniment l'acide sulfurique. Cette question sera d'ailleurs reprise dans un prochain travail.

NITRILE SUCCINIQUE ET HYPOSULFITE.

Citons d'abord deux expériences qui montrent que l'hyposulfite fait disparaître les symptômes d'empoisonnement par ce dinitrile.

I. Lapin de 603 grammes.

9 h. 20 m. : 1 cc. de nitrile succinique à 80 o/oo en injection hypodermique, = 133 milligrammes par kilogramme, dose presque quatre fois mortelle, la dose mortelle étant de 36 milligr. par kilogramme.
10 h. : Parésie commence.
10 h. 35 m. : Couché sur le flanc, respiration lente.
10 h. 40 m. : 2 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite en injection intraveineuse. La respiration et la motilité s'améliorent bientôt.
10 h. 50 m. : Se redresse.
10 h. 57 m. : Se déplace, mais il existe encore de la parésie qui disparaît peu à peu.
12 h. : Normal.
2 h. : Id.
6 h. : Id.
Lendemain matin; trouvé mort.

II. Lapin de 510 grammes.

10 h. 11 m. : 2 cc. de nitrile succinique à 80 o/oo dans la veine marginale de l'oreille, soit 314 milligr. par kilogramme, dose huit à neuf fois mortelle. Pas de réaction au moment de l'injection.
10 h. 30 m. : Parésie.
10 h. 40 m. : Paralysie et convulsions.
10 h. 42 m. : 2 cc. d'hyposulfite en injection intraveineuse. Respiration et motilité s'améliorent rapidement.
10 h. 49 m. : Se redresse.
10 h. 55 m. : Saute.
12 h. : Aspect normal.
2 h. 30 m. : L'intoxication a reparu; l'animal est paralysé. Injection souscutanée de 1 cc. d'hyposulfite.
2 h. 50 m. : Se redresse.
2 h. 55 m. : Saute.
6 h. : Aspect toujours normal.
Lendemain matin, trouvé mort.

D'une part, l'hyposulfite lève rapidement l'intoxication par le nitrile succinique, mais d'autre part il n'empêche pas cette intoxication de reparaître. Nous avons signalé pour le nitrile malonique des expériences où le même phénomène s'est présenté.

Il en résulte manifestement que l'hyposulfite est seulement curatif de l'empoisonnement et qu'il n'a aucune action sur le nitrile en nature. Si l'intoxication reparaît, ce n'est pas parce que l'hyposulfite a été injecté à une dose relativement insuffisante, mais à une dose absolue insuffisante, parce qu'il est éliminé avant que l'évolution de l'intoxication par le nitrile succinique n'ait été complète; dès que l'hyposulfite est éliminé, l'intoxication reparaît peu à peu. Aussi, pour prévenir complètement l'intoxication que détermine une dose unique de nitrile succinique par une dose unique d'hyposulfite administrée en même temps, il suffit de la donner telle que l'hyposulfite séjourne dans l'organisme aussi longtemps que le poison (soit environ un volume de la solution moléculaire de nitrile succinique pour trois volumes de la solution moléculaire d'hyposulfite).

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE NITRILE SUCCINIQUE A 80 o/oo	QUANTITÉ DE NITRILE SUCCINIQUE PAR KILOGR.	HYPOSULFITE 158 o/oo	RAPPORT DE LA SOLUTION DE NITRILE SUCCINIQUE A CELLE D'HYPOSULFITE	SURVIE — MORT +
		cc.	mgr.	cc.		
1	2430	3,0	100	1,5	1 : 1/2	+
2	2438	3,0	»	2,25	1 : 3/4	+
3	2725	3,4	»	3,4	1 : 1	+
4	2834	3,5	»	4,4	1 : 1 1/4	+
5	3782	4,7	»	7,1	1 : 1 1/2	+
6	2100	2,6	»	4,54	1 : 1 3/4	+
7	2405	3,0	»	6,00	1 : 2	+
8	2618	3,3	»	8,25	1 : 2 1/2	+
9	2428	3,05	»	9,15	1 : 3	—
10	2725	3,4	»	13,6	1 : 4	—
11	2520	3,15	»	15,75	1 : 5	—
12	2588	3,25	»	19,5	1 : 6	—
13	1967	2,5	»	20,0	1 : 8	—
14	2210	2,8	»	28,0	1 : 10	—

D'après ce tableau, l'hyposulfite administré en même temps que le nitrile succinique exerce un pouvoir antitoxique à raison de trois molécules d'hyposulfite pour une molécule de nitrile succinique; en réalité, ce pouvoir antitoxique est probablement plus élevé, ainsi que le démon-

trent les deux expériences précédentes (voir p. 164). Mais pour le préciser il faudrait administrer jôur et nuit des doses minimes d'hyposulfite, au fur et à mesure que des phénomènes toxiques surgissent.

Les expériences suivantes nous indiquent approximativement la limite supérieure du pouvoir antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile succinique; comme pour le nitrile malonique, elle est d'environ dix fois la dose mortelle.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	QUANTITÉ DE NITRILE SUCCINIQUE 80 o/oo	QUANTITÉ DE NITRILE SUCCINIQUE PAR KILOGR.	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE SOLUT. MOLÉCULAIRE	HYPOSULFITE PAR KILOGRAMME	— SURTIE + MORT	OBSERVATIONS
		cc.	mgr.	cc	gr.		
1	1323	1,65	100	17	2	—	
2	1022	2,6	200	13	»	—	
3	1333	5,0	300	17	»	—	
4	1132	5,7	400	14	»	+	Mort pendant la nuit (après 12 à 24 heures).
5	1105	7,0	500	14	»	+	Mort après 22 heures.
6	890	6,0	600	5	»	+	Mort pendant la nuit (après 12 à 24 heures).

NITRILE PYROTARTRIQUE ET HYPOSULFITE.

Ainsi qu'on pouvait le prévoir, d'après les résultats précédents, l'hyposulfite possède également une action antitoxique vis-à-vis du nitrile pyrotartrique. Ainsi, dans les trois expériences suivantes, l'injection intraveineuse de petites doses d'hyposulfite fait disparaître les symptômes d'intoxication, lors même que les doses aient été insuffisantes pour empêcher l'intoxication de reparaître et de déterminer ultérieurement la mort de l'animal.

I. Lapin de 1117 *grammes.*

2 h. 54 m. : Injection hypodermique de 1,4 cc. de nitrile pyrotartrique à 80 o/oo (la solution moléculaire serait de 94 o/oo, quantité qui ne se dissout pas dans l'eau à la température ordinaire), soit 100 milligrammes par kilogramme, dose cinq à six fois mortelle.



3 h. 45 m. : Tombe sur le flanc; cris.
Injection hypodermique de 0,5 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite. Peu à peu l'animal se remet.
4 h. 40 m : Encore légère parésie.
Injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite.
5 h. 20 m. : Encore de la parésie.
Injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite.
Lendemain matin : trouvé mort.

II. Lapin de 1335 *grammes.*

2 h. 53 m. : Injection hypodermique de 1,67 cc. de nitrile pyrotartrique à 80 o/oo, soit 100 milligrammes par kilogr., dose cinq à six fois mortelle.
4 h. 45 m. : Tombe sur le flanc, accès convulsifs.
Injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite.
5 h. 4 m. : Il persiste encore de la parésie.
Injection hypodermique de 0,5 cc. d'hyposulfite.
8 h. : Aspect normal.
Le lendemain et les jours suivants, également aspect normal.

L'animal mourut six jours après : les poumons étaient hépatisés et l'urine albumineuse. La cause de la mort ne put être déterminée.

III. Lapin de 697 *grammes.*

11 h. 6 m. : Injection intraveineuse de 1,8 cc. de nitrile pyrotartrique à 80 o/oo, soit 205 milligr. par kilogr. d'animal, dose onze à douze fois mortelle.
11 h. 20 m. : Paralysie.
11 h. 21 m. : Injection intraveineuse de 2 cc. de la solution moléculaire d'hyposulfite.
12 h. 10 m. : Presque normal.
2 h. 30 m. : Respiration dyspnéique; peu mobile.
2 h. 50 m. : Parésie marquée.
Injection intraveineuse de 1 cc. d'hyposulfite.
2 h. 51 m. : Tombe et reste sur le flanc.
2 h. 53 m. : Se redresse sur le ventre; l'amélioration s'accentue de de plus en plus.
3 h. 15 m. : Quasi normal.
6 h. : Toujours normal.
Lendemain matin : Trouvé mort.

Si l'on élève la dose d'hyposulfite de manière que l'organisme renferme l'antitoxique aussi longtemps que le poison, on prévient facilement et d'une manière complète l'intoxication.

Les expériences suivantes démontrent ce fait en même temps qu'elles délimitent la puissance antitoxique de l'hyposulfite vis-à-vis du nitrile pyrotartrique. Les six lapins du tableau ci-dessous ont reçu chacun, d'une part, 2 grammes d'hyposulfite par kilogramme dans le flanc droit, et d'autre part, dans le flanc gauche, des doses croissantes de nitrile pyrotartrique variant de 100 à 350 milligrammes par kilogramme, et cela à une minute d'intervalle, le nitrile d'abord, l'hyposulfite ensuite.

NUMÉRO	POIDS EN GRAMMES	SOLUTION MOLÉCULAIRE D'HYPOSULFITE	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE PAR KIGR. D'ANIMAL	NITRILE PYROTARTRIQUE 80 o/oo	QUANTITÉ DE NITRILE PYROTARTRIQUE PAR KILOGR. D'ANIMAL	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
		cc.	gr.	cc.	mgr.		
1	1340	17	2	1,7	100	—	Intoxication nulle.
2	1430	18	»	2,7	150	—	»
3	1276	17	»	3,2	200	—	»
4	1478	19	»	4,7	250	+	Mort pendant la nuit, 8 à 18 heures après l'injection.
5	1230	17	»	4.7	300	+	Id.
6	932	12	»	4	350	+	Mort entre le 3e et le 4e jour.

Les injections furent faites à midi; jusqu'à huit heures du soir, aucun symptôme marqué d'intoxication n'avait apparu chez aucun des six lapins; le lendemain et les jours suivants, les lapins 1, 2, 3 ne présentaient absolument rien d'anormal; 4 et 5 furent trouvés mort le lendemain matin; 6 était malade et fut trouvé mort le matin du quatrième jour.

Gand, 15 *janvier* 1896.

NOTE. Les nitriles malonique, succinique et pyrotartrique dont nous nous sommes servis nous ont été fournis par la maison KAHLBAUM (Schlesischestrasse, 35, Berlin). Cette maison est d'ailleurs la seule jusqu'à ce jour qui tienne en vente le nitrile malonique qu'elle prépare depuis plusieurs années sur notre demande.

Texte explicatif de la Planche.

LAPIN I.

Poids : 2390 *grammes.*

Injection intraveineuse de 32 milligr. de nitrile malonique, soit 12,9 milligr. par kilogr.

FIG. 1. Tracé avant l'injection.

➳ Injection intraveineuse de nitrile malonique (8 h. 33 m.)

FIG. 2. Légère élévation de la pression sanguine.

FIG. 3. (8 h. 43) Abaissement de la pression et ralentissement des pulsations, modifications qui deviennent de plus en plus manifestes sur les figures 4, 5 et 6.

LAPIN II.

Poids : 2340 *grammes.*

Injection intraveineuse de 80 milligr. de nitrile malonique, soit 34,9 milligr. par kilogr.

FIG. 1. Tracé obtenu avant l'injection.

FIG. 2. Tracé pris 3 à 4 minutes après l'injection; l'augmentation de la pression et de l'amplitude est encore plus accentuée dans la figure 3 (tracé pris 5 à 6 minutes après l'injection).

FIG. 4. Tracé obtenu 9 à 10 minutes après l'injection : début de l'abaissement de la pression.

FIG. 5. Chute considérable et rapide de la pression sanguine (12 min.). Au moment indiqué par ↓ : injection intraveineuse de 2 cc. d'hyposulfite (158 o/oo). Après abaissement passager, la pression se relève rapidement de manière que 3 min. après l'injection d'hyposulfite elle dépasse la normale (fig. 6); 8 minutes après, elle est revenue à l'état initial (fig. 7).

TABLE DES MATIÈRES.

CHAPITRE I.

Toxicité relative des dinitriles normaux.

CHAPITRE II.

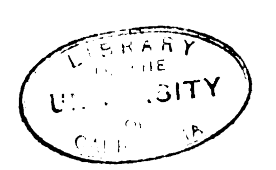
Phénomènes et mécanisme de l'intoxication par les dinitriles.



CHAPITRE III.

Action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'action toxique des dinitriles.


LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA


SITY

Travaux du Laboratoire de pharmacie et de toxicologie
de l'Université de Groningue.

2. Recherches du Dr J. A. J. Tonella sur l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale et la coniine,

PAR

le Professeur P. C. PLUGGE.

Une question intéressante du domaine de la toxicologie et de la pharmacodynamie est sans contredit celle de la relation qui existe entre la constitution chimique et l'action physiologique des corps. Malgré les tentatives nombreuses faites dans cette voie, on n'a réuni jusqu'ici qu'un petit nombre de preuves en faveur d'une telle relation. Parmi les résultats les plus importants des recherches instituées dans cette direction comptent encore aujourd'hui ceux de Brown et Fraser, de Jolyet et Cahours, de Lauder Brunton et Cash. Ils démontrent entre autres que les dérivés ammoniacaux (bases tertiaires) se transforment en substances douées de propriétés physiologiques tout différentes, à action curariforme, dès que par une légère modification dans leur constitution, ils deviennent des bases ammoniacales (bases quaternaires).

La strychnine, substance tétanisante dont l'action se porte avant tout sur les centres réflexes de la moelle épinière, exerce, après sa transformation en éthyle-strychnine, d'abord une influence paralysante sur les extrémités périphériques des nerfs moteurs.

Le sulfonal ou disulfone-éthyle-diméthyle-méthane avec son action hypnotique bien connue, la perd presque complètement, si l'on remplace le groupement éthyle par le groupement alkyle-méthyle; d'autre part cependant, d'après Baumann et Kast, cette action hypnotisante devient

plus marquée par l'introduction nouvelle, à la place des radicaux méthylés existants d'un ou de deux groupements éthyle, en d'autres mots, par la transformation du sulfonal en trional ou tétronal.

Qu'au point de vue de la valeur thérapeutique de ces substances, cette introduction amène d'importantes modifications, cela a été récemment encore établi pour le trional par les recherches de RONDEAU (Dissertat., Paris, 1895).

GIBBS et REICHERT prétendent que, dans la série des alcools $C_nH_{2n}+O$ l'influence exercée sur la respiration et la circulation s'accroit avec le poids moléculaire. Ceci n'est plus vrai pour les membres supérieurs de cette série, ce qui tend à prouver que d'autres influences doivent y intervenir. Les affirmations de JUSTUS GAULE concernant le rapport entre l'action et la constitution des lupétidines ne doivent pas être considérées comme exactes et attendent encore une démonstration plus rigoureuse. En effet, la règle formulée il y a quelques années par DUJARDIN-BEAUMETZ et BARDEL, à savoir que l'action antiseptique se rencontre chez les composés hydroxylés de la série aromatique, l'action antipyrétique chez les corps aromatiques qui renferment un groupe amidé ou son dérivé acétylé, et enfin l'action analgésiante chez les substances renfermant un groupement amidé dans lequel un atome d'hydrogène est remplacé par un résidu hydrocarboné de la série grasse, le méthyle par exemple, cette règle, dis-je, quels que soient les exemples que l'on peut invoquer à son appui, peut être considérée comme non démontrée et même taxée d'inexactitude.

Néanmoins, il existe quantité de faits d'où semble découler d'une façon irréfutable, l'influence manifeste de la constitution et de la structure moléculaire des composés sur leur action, et qui engagent toujours à reprendre les recherches dans cette direction. Il n'est pas rare que l'action diffère considérablement pour des substances, dont les molécules sont constituées par les mêmes éléments et en nombre peu différent; de nombreux exemples en sont fournis par les alcaloïdes. Mais la différence d'action peut encore être énorme même lorsque l'espèce et le nombre d'atomes dans la molécule sont absolument les mêmes. Un fait acquis, c'est que les alkyle-cyanides et les carbylamines isomères, les alkyle-nitrites et les nitroéthanes, l'acide salicylique et ses isomères, les acides oxybenzoïques, en outre les alcaloïdes isomères, comme la quinine et la quinidine, la brucine et l'aricine, la morphine et la pipérine, etc. possèdent une action toxique ou thérapeutique très différente.

L'action des substances composées dépend donc vraisemblablement, non seulement de l'espèce et du nombre des atomes dans la molécule, mais aussi et avant tout de la disposition, du groupement de

ces atomes, en d'autres termes, de la structure moléculaire du composé. C'est ainsi que parmi les 8 alcools isomères $C_5H_{11}OH$, on ne peut attribuer une action hypnotique qu'à l'alcool amylique tertiaire $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3} > C < \genfrac{}{}{0pt}{}{C_2H_5}{OH}$ désigné en thérapeutique sous le nom d'hydrate d'amylène; que parmi les tétrahydronaphtylamines isomères, seule la tétrahydro-β-naphtylamine possède, d'après Bamberger et Filehne, une action mydriatique due à l'excitation centrale et périphérique sur le nerf sympathique, qui innerve le dilatateur de la pupille. On a remarqué également que parmi les nombreuses tropéines préparées par Ladenburg et d'autres, seules, celles renfermant le groupement hydroxyle alcoolique provoquent la mydriase par paralysie des terminaisons du nerf oculo-moteur dans le sphincter pupillaire. L'absence de ce groupement ou la présence d'un hydroxyle-phénol fait disparaître cette action.

En 1886, Émile Fischer prouva que la méthyle-triacétonale-kamine donne naissance, si on remplace l'hydrogène hydroxylique par le radical de l'acide amygdalique (acide oxytoluylique), à un composé qui, comme l'atropine et l'homatropine (oxytoluyle-tropéine), détermine la dilatation pupillaire.

```
         CH–OH                      CH–CO–CH(OH)–C6H5
          /\                          /\
      H2C    CH2                  H2C    CH2
       |      |                    |      |
  (CH3)2C    C(CH3)2          (CH3)2C    C(CH3)2
          \/                          \/
         N—CH3                       N—CH3
```

(Méthyle-triacétonale-kamine). (Amygdalyle-méthyle-triacétonale-kamine).

Cette propriété, étonnante à première vue, a été comprise plus tard seulement lorsqu'on a découvert la structure de la tropine et qu'ainsi on démontra la relation chimique étroite existant entre la méthyle-triacétonale-kamine et la tropine.

Tous deux sont des dérivés de l'oxyméthyle-pipéridine, comme il résulte des formules suivantes :

```
         CH–OH                       CH–OH
          /\                          /\
      H2C    CH2                  HC·    CH2
       |      |                    |CH2-CH2|
  (CH3)2C    C(CH3)2              H2C    ·CH
          \/                          \/
         N—CH3                       N—CH3 (tropine)
```

Très importante dans cet ordre d'idées est la récente communication de Merling (Ber. d. Pharm. Ges. 1896, VI, p. 173) sur l'*eucaïne*,

un des médicaments les plus nouveaux. Comme on sait, il existe un rapport intime entre l'atropine et la cocaïne. Le produit basique de la décomposition de ce dernier alcaloïde, l'*ecgonine*, peut être considéré comme un acide carboné de la tropine, soit :

```
         CH—OH
         /  \
     HC-      CH2
     | CH2-CH2 |
    H2C      -C—COOH
         \  /
         N—CH3
```

Cette ecgonine à son tour se laisse facilement retransformer en cocaïne par remplacement de l'H carboxylique par du méthyle et en même temps de l'H hydroxyle par du benzoyle.

Par le fait même qu'on a démontré la similitude d'action de l'amygdalyleméthyletriacétone-alkamine et de l'atropine, comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, se posait la question de savoir si par l'introduction de radicaux méthyle et benzoyle dans l'acide carboné triacétone-alkylamine synthétique

```
       HO      CO—OH
          \   /
            C
          /   \
      H2C       CH2
       |         |
  (CH3)2C       C(CH3)2
          \   /
           NH
```

il ne se formerait pas un composé qui, comme la cocaïne, posséderait une action anesthésique locale ?

MERLING réussit à préparer cet acide et à le transformer ensuite, par l'introduction de CH_3 et C_6H_5-CO, dans la base désirée, à savoir l'éther méthylique de N-méthyle-benzoyle-triacétone-alkamine :

```
  C6H5CO-O      COOCH3
          \   /
            C
          /   \
      H2C       CH2
       |         |
  (CH3)2C       C(CH3)2
          \   /
          N—CH3
```

Cette substance désignée par MERLING sous le nom d'*eucaïne* possède, d'après cet observateur, une puissante anesthésie locale; elle est introduite dans le commerce comme un médicament nouveau.

J. F. Heymans a institué des recherches, publiées dans les Arch. f. Physiol., 1889, p. 168, sur la toxicité relative de quelques acides dicarboxylés homologues. Il détermina la dose mortelle des acides oxalique, malonique, succinique et pyrotartrique : $(COOH)_2$, $CH_2(COOH)_2$, $C_2H_4(COOH)_2$ et $C_3H_6(COOH)_2$ et constata que la toxicité diminue considérablement à mesure que le poids moléculaire s'élève (1).

L'importance et l'intérêt de cette question m'engagèrent déjà antérieurement à faire instituer des recherches de ce genre dans mon laboratoire, recherches par lesquelles nous espérions jeter quelque lumière sur ce point. C'est ainsi qu'un de mes élèves, le Docteur Meulenhoff (Dissert. 1893), fit une série de recherches dont le point de départ fut la différence si importante existant dans l'action physiologique de la *choline*, de la *neurine* et de la *muscarine*,

$$(CH_3)_3\equiv N<^{CH_2\text{-}CH_2O\text{-}H}_{OH}, (CH_3)_3\equiv N<^{CH=CH_2}_{OH} \text{ et } (CH_3)_3\equiv N<^{CH_2\text{-}CH<^{OH}_{OH}}_{OH}$$

différence manifestement occasionnée par les divers groupes :

$$-CH_2-CH_2OH, \quad -CH=CH_2 \text{ et } -CH_2-CH<^{OH}_{OH}.$$

Il posa la question de savoir si d'autres bases tertiaires se transformeraient également en poisons cardiaques par l'introduction de ces chaînons rectilignes. Il tenta d'élucider ce point en transformant les bases tertiaires, strychnine et brucine, au lieu de la triméthylamine, en des combinaisons de la formule

$$R\equiv N<^{CH_2-CH_2-OH}_{OH}, \quad R\equiv N<^{CH=CH_2}_{OH}, \quad R\equiv N<^{CH_2-CH<^{OH}_{OH}}_{OH}.$$

Il prépara entre autres de la vinyle-strychnine et en compara l'action à celle de la neurine, qui, comme on sait, exerce une puissante action sur le cœur. Toutefois une influence quelque peu marquée sur le cœur ne se laissa pas constater, mais la base quaternaire possèda une action curariforme. Par conséquent, l'introduction d'un groupement vinyle, qui fait de la triméthylamine un poison du cœur, n'a pas le même effet pour toutes les bases tertiaires.

Les recherches actuelles instituées par le Dr Tonella dans mon laboratoire et que je résume ici avaient aussi pour but de contribuer

(1) D'après les recherches de ce même auteur, le chloroforme est plus toxique que le chlorure de méthylène, et celui-ci est plus toxique que le tétrachlorure de carbone (Arch. de pharmacodynamie, 1895, I, p. 1). La toxicité des quatre dinitriles normaux diminue en général du cyanogène au nitrile pyrotartrique, mais plus rapidement que l'augmentation du poids moléculaire (Ibid., 1896, III, p. 77).



si possible à la solution de cette même question. TONELLA choisit pour ses expériences l'alcaloïde, d'une constitution relativement simple et privé d'oxygène, la coniine $C_8H_{17}N$, qui d'après LADENBURG est une *α-propyle-hexahydropyridine normale*.

La constitution moléculaire de la coniine est donc la suivante :

```
        H₂
        C
       / \
  H₂C     CH₂
   |       |   H
  H₂C     C<
       \ /     CH₂-CH₂-CH₃
        N
```

Il se demanda s'il y avait également quelque analogie entre l'action physiologique de la coniine et de la combinaison analogue de la quinoline inconnue jusqu'ici : l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale

```
      H    H₂
      C    C
    //\   / \
  HC    C    CH₂
   |    ‖     |    H
  HC    C    C<
    \\ /  \ /     CH₂—₂CH—CH₃
      C    N
      H    H
```

Dans le CHAPITRE PREMIER de sa dissertation, TONELLA décrit quelques recherches préliminaires sur une méthode de préparation pratique de l'α propyle-quinoline normale, qui devrait ensuite être hydrogénée dans le noyau pyridique. Se basant sur ce qui avait été fait dans cette voie par FRIEDLÆNDER et GÖHRING pour la préparation de bases similaires, il s'y prit de la façon suivante : 20 gr. d'orthonitrobenzaldéhyde sont suspendus dans une solution de sulfate de fer en excès, on y ajoute de l'ammoniaque jusqu'à persistance d'odeur; ce mélange est chauffé au bain-marie pendant une 1/2 heure, dans un flacon muni d'un réfrigérant à reflux; à l'aide de la vapeur d'eau on entraîne ensuite l'ortho-amidobenzaldéhyde qui s'est formée.

```
      C                        C
    //\                      //\
  C    C—CHO               C    C—CHO
  |    ‖       + 3H₂ =     |    ‖        + 2H₂O
  C    C—NO₂               C    C—NH₂
    \\ /                     \\ /
      C                        C
```

La substance purifiée par cristallisation se composait de petites lamelles cristallines incolores et fondant à 33—34° C. Cette substance fut dissoute dans l'eau additionnée d'une quantité déterminée de propylméthylekétone et de lessive de soude à 10 o/o puis digérée au bain-marie pendant une 1/2 heure à une température voisine de 40° C. La base ainsi formée est distillée à l'aide de la vapeur d'eau. La réaction qui devait se produire dans ce cas est représentée par la formule suivante :

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CHO\\NH_2\end{matrix}\right. + CO\left\langle\begin{matrix}CH_3\\CH_2-CH_2-CH_3\end{matrix}\right. = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CH=CH\\ |\\N=C-C_3H_7\end{matrix}\right. + 2H_2O$$

qu'elle avait réellement eu lieu, cela ressort de l'analyse du sel double de platine formé par cette base.

0,1532 gr. du sel double de platine après calcination donnaient un résidu pesant 0,040 gr.; donc trouvé : 26,10 o/o Pt.; calculé d'après la formule $(C_9H_6N.\ C_3H_7.\ HCl)^2\ Pt\ Cl_4$: 25,88 o/o Pt.

Deuxième méthode. Comme deuxième méthode fut essayée la préparation de l'α allyle-quinoline, par condensation de la quinaldine avec la paraldéhyde. Comme Ladenburg avait réussi à préparer de l'allyle-pyridine et à arriver par la réduction de celle-ci à la coniine, il était permis de penser que d'une façon analogue l'α allyle-quinoline fournirait aussi la base quinolique désirée.

16 gr. de quinaldine furent chauffés avec 16 gr. de paraldéhyde en tube fermé, d'abord pendant 2 heures à 180° et après, pendant 5 heures, à 225° environ. Le produit de réaction purifié par distillation fractionnée plusieurs fois répétée passait entièrement entre 249 à 260°. Or, Eisele indique comme point d'ébullition pour l'allyle quinoline 249—253°. La réaction devait donc s'être produite suivant la formule : $C_9H_6N-CH_3+OCH-CH_3=C_9H_6N-CH=CH-CH_3+H_2O$. ce qui est confirmé par l'analyse du sel double de platine séché à 100°. En effet, 0,204 gr. du sel double de Pt donnaient 0,054 gr. Pt, donc trouvé : 26,47 o/o Pt; calculé pour $(C_9H_6N.\ C_3H_5.\ HCl)_2\ Pt\ Cl_4$: 26,02 o/o Pt.

Troisième méthode. Préparation de l'α-propyle-γ-quinoline carboxyle normale; s'appuyant sur la méthode de préparation indiquée par Döbner pour la combinaison analogue de l'iso-propyle, Tonella opéra de la façon suivante : 9,2 gr. d'acide pyrotartrique sont dissous dans 40 cc. d'alcool absolu, on y ajoute 7,5 gr. de butyle-aldéhyde normale et puis par petites portions, 9,7 gr. d'aniline, préalablement dissous dans 40 cc. d'alcool absolu. Tonella décrit minutieusement les particularités de la réaction.



```
      H
      C
    //  \
  HC      CH                 /COOH
  |       ||       +   CO                +   CHO — CH2 — CH2 — CH3 =
  HC      C — NH2              \CH3
    \\  /
      C
      H

                  COOH
          H        |
          C        C
        //  \    /  \\
      HC      C      CH
      |       ||     |                        + 2H2O + 2H2.
      HC      C      C — CH2 — CH2 — CH3
        \\  /   \  //
          C      N
          H
```

Cette réaction s'accompagne d'un développement manifeste de gaz et d'une précipitation d'impuretés résineuses. Le produit de réaction purifié à diverses reprises pesait seulement 2,7 gr. et était constitué par une poudre cristalline, blanc jaunâtre, dont le point de fusion était de 151—152° C. (après correction). On indique 140° C. pour l'α-isopropyle-γ-quinoline carboxyle. Cet acide chauffé avec la chaux sodée devait se transformer en α-propyle-quinoline normale. Cette dernière combinaison, qui représentait en somme la substance devant par réduction fournir la base quinolique, se laissait donc préparer d'après les 3 méthodes. TONELLA se décida à appliquer la 3e méthode pour la préparation d'une quantité assez considérable telle qu'elle était nécessaire pour les recherches subséquentes.

Dans le CHAPITRE DEUXIÈME de sa dissertation, TONELLA décrit en détail cette préparation et les observations qu'il fit à cette occasion, même en ce qui concerne les substances premières employées, ceci pour autant qu'elles présentent de l'intérêt. C'est ainsi qu'à propos de la préparation de l'α-propyle-quinoline carboxyle normale il signale qu'il semble impossible d'obtenir des fabriques connues de produits chimiques, une butyle-aldéhyde normale pure. Ce qu'on vend dans le commerce sous ce nom ne renferme guère plus de 50 à 60 o/o de la susdite substance; le reste se composait d'isobutyle-aldéhyde.

Pour ce motif, il se décida à préparer lui même cette aldéhyde. Un mélange de 100 parties de butyrate de calcium normal, débarrassé de son eau de cristallisation, 107 parties de formiate de calcium et 400 parties

de poudre de fer furent chauffés à une température assez élevée dans une cornue en fer avec réfrigérant. Il est à noter que pour obtenir un bon rendement il faut régler soigneusement la température; celle-ci s'élève-t-elle trop, il se développe d'épaisses vapeurs et il apparaît l'odeur d'acroléine, tandis que le distillat se colore en jaune foncé. Si la température est trop élevée, il s'opère aussi, semble-t-il, une transformation de l'aldéhyde normale. Ainsi Tonella trouva une fois dans le distillat, obtenu à une trop haute température, une quantité notable d'un produit accessoire qui distillait à 61-62°. En réglant convenablement la température, on obtient toutefois directement un distillat presque incolore dont on isole par distillation fractionnée, traitement par l'hydrosulfite de soude, etc., une butyle-aldéhyde normale qui bout à 71-72° C.

La butyle-aldéhyde normale, ainsi obtenue à l'état pur, servit à préparer une quantité considérable d'acide α-propyle-cinchonique normal. Dans ce but, on ajoute d'abord l'aldéhyde à une solution d'acide pyrotartrique dans l'alcool absolu, puis une solution d'aniline dans l'alcool absolu; on opère ensuite comme il a été dit dans la préparation première de cet acide. Après cristallisations répétées on obtient un acide bien cristallisé avec un point de fusion constant, à savoir de 152°5. Pour déterminer si l'acide contenait de l'eau de cristallisation, on désséchait à la température de 110° une certaine quantité de 2,4858 gr. de ce produit jusqu'à obtenir un poids constant.

Trouvé : 14,8 o/o H_2O; calculé d'après la formule C_9H_5N (C_3H_7) $COOH + 2H_2O$: 14,3 o/o H_2O.

L'acide cristallisé dans l'eau contient donc 2 molécules d'eau de cristallisation et diffère sous ce rapport de l'acide α-isopropyle-cinchonique qui, d'après Döbner, renferme 1 1/2 molécule d'eau. Cet acide possède aussi, d'après cet expérimentateur, un point de fusion de 146° C. L'analyse élémentaire de l'acide ainsi obtenu donna des résultats très satisfaisants.

207,7 mgr. de l'acide fournissent : 552,6 mgr. CO_2 et 111,3 mgr. H_2O, donc

Trouvé : 72,56 o/o de carbone et 5,95 o/o d'hydrogène; calculé pour C_9H_5N (C_3H_7) COOH : 72,55 o/o C et 6,04 o/o d'H.

Le dosage de N fut fait d'après la méthode de Dumas et donna le résultat suivant : 226,0 mgr. d'acide fournirent 12,2 cc. d'azote ou 15,3 mgr.

Trouvé : 6,76 o/o d'azote; calculé pour C_9H_5N (C_3H_7) COOH : 6,51 o/o d'azote.

Pour la détermination du poids moléculaire de l'acide obtenu, on titra une quantité pesée avec une solution de soude 1/100 normale.

Trouvé : poids moléculaire = 245; calculé pour C_9H_5N (C_3H_7) COOH + $2H_2O$ = 251.

Une nouvelle preuve de la pureté de l'acide fut fournie par l'analyse du sel double de platine et du sel d'argent.

180,9 mgr. des plus beaux cristaux du sel double de platine perdaient par dessication 7,3 mgr. d'eau, donc

Trouvé : 4,03 o/o H_2O; calculé pour $[C_9H_5N$ (C_3H_7) COOH, HCl$]^2$ Pt Cl_4 + $2H_2O$: 4,11 o/o H_2O.

173,6 mgr. du sel sec laissaient après calcination au rouge 40,7 mgr. de platine, d'où il suit :

Trouvé : 23,44 o/o Pt; calculé pour $[C_9H_5N$ (C_3H_7) COOH, HCl$]^2$ $PtCl_4$: 23,16 o/o Pt.

Le sel d'argent préparé par précipitation d'une solution du sel de Na avec le nitrate d'Ag, donna le résultat suivant :

373,4 mgr. perdaient par dessication 19,2 mgr. en poids.

Trouvé : 5,14 o/o H_2O; calculé pour C_9H_5N (C_3H_7) COOAg + H_2O : 5,29 o/o H_2O et 352,3 mgr. de ce sel débarrassé de son eau de cristallisation laissaient après calcination 120,5 mgr. Ag, d'où il suit :

Trouvé : 34,20 o/o Ag; calculé pour C_9H_5N (C_3H_7) COOAg : 33,54 o/o Ag.

En résumé, tous ces résultats nous autorisent à admettre que la combinaison obtenue était réellement de l'α-propyle-γ-quinoline carboxyle normale Cette substance fut employée alors pour la préparation suivante.

Préparation de l'α-propyle-quinoline normale. Pour obtenir cette base à l'aide de l'acide décrit ci-dessus, on mélange ce dernier après dessication complète, avec 5 parties de soude à la chaux finement granulée; ce mélange est prudemment chauffé au bain de sable dans une cornue. TONELLA obtenait ainsi à peu près le rendement théorique de la base liquide. Pour fournir la preuve de l'obtention de l'α-propyle-quinoline, base désirée, il en transforma une partie en hydrochlorate, qui se présenta sous forme de très jolis cristaux composés de grandes aiguilles étoilées, très facilement solubles dans l'eau. La précipitation de la solution de ce sel à l'aide du chlorure de platine donna le sel double de platine, qui après purification par cristallisation dans beaucoup d'eau chaude, s'obtint en cristaux d'un rouge orange foncé. Portés à 100° jusqu'à poids constant, 304,3 mgr. de ce sel double perdaient 14,1 mgr. d'eau, donc :

Trouvé : 4,63 o/o H_2O; calculé pour $[C_9H_7N$ (C_3H_7) HCl$]_2$ Pt Cl_4 + $2H_2O$: 4,57 o/o H_2O.

290 mgr. du sel séché laissèrent après calcination 74,9 mgr. de platine.

Trouvé : 25,81 o/o Pt; calculé pour $[C_9H_6N\ (C_3H_7)\ HCl]_2\ Pt\ Cl_4$: 25,88 o/o Pt

Finalement l'α-propyle-quinoline ainsi obtenue devait encore être transformée dans le composé tétrahydrogéné.

Préparation de l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale. Pour transformer la base susmentionnée dans ce composé tétrahydré, TONELLA appliqua la méthode recommandée par WISCHNEGRADSKY, c'est à dire la réduction à l'aide de l'étain et de l'acide chlorhydrique.

16 parties d'α-propyle-quinoline normale sont additionnées dans un petit flacon de 50 parties d'acide chlorhydrique concentré (30 o/o HCl) puis on y ajoute peu à peu 60 parties d'étain granulé ; en chauffant doucement il se produit un dégagement abondant de gaz. Après 12 h. environ l'étain est dissous. Dans cette solution, on sépare la base hydrogénée en la distillant, après alcalinisation avec la lessive de soude, à l'aide de la vapeur d'eau et en agitant le distillat obtenu avec de l'éther.

Si l'on fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans cette solution éthérée, préalablement séchée sur le chlorure de chaux pendant quelques jours, le chlorure se précipite de l'éther en flocons blancs. Une nouvelle dissolution dans l'eau du sel ainsi purifié et une nouvelle agitation avec l'éther après alcalinisation, donne la base pure à l'état libre.

La base ainsi obtenue a une réaction neutre; son odeur rappelle celle des bases quinoliques en général, elle a cependant l'odeur pénétrante propre aux huiles éthérées.

Son point d'ébullition, déterminé d'après la méthode imaginée par SIWOLABOFF pour de petites quantités de liquide, était de 258° C. à la pression de 746 mm. Le poids spécifique à 17° C. est de 0.959.

Elle se comportait vis-à-vis de la lumière polarisée, à l'aide de l'appareil à deux champs de LAURENT, comme optiquement inactive.

Son indice de réfraction, déterminé par le réfractomètre de PULFRICH, à la température de 14,5° C. et dans la lumière jaune du sodium, était de 1,56726.

Les nombreux réactifs qu'on fit agir sur la solution du chlorure démontrèrent que la nouvelle base se comporte comme un alcaloïde. L'attention a été spécialement attirée sur la façon dont se comporte cette base vis-à-vis de l'acide sulfurique et le bichromate de potasse : *Ajoute-t-on d'abord une goutte d'acide sulfurique dilué et consécutivement une goutte de bichromate de potassium, il se produit lentement une coloration rouge brun foncée et en même temps un léger trouble.*



Cette réaction, d'après TONELLA, est considérée comme générale pour les combinaisons tétrahydrogénés de cette série et est par conséquent une preuve à l'appui de la nature de la base préparée par lui.

Qu'en réalité la base était l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale recherchée cela se confirme encore par les recherches suivantes.

Par l'analyse élémentaire, 187,7 mgr. de la base libre fournissaient 561,7 mgr. de carbone et 164,3 mgr. d'H_2O, on a donc :

Trouvé : 81,61 o/o C et 9,72 o/o d'H; calculé pour $C_9H_{10}N$ (C_3H_7) : 82,28 o/o C et 9,71 o/o H.

Le dosage de l'azote pour lequel fut employé le chlorure donne pour 204,3 mgr. d'hydrochloral 11 cc. d'azote à 0° et 760 mm.

Trouvé : 6,76 o/o d'azote; calculé pour $C_{12}H_{17}N$, HCl : 6,61 o/o N.

Puis le titrage de l'acide de l'hydrochloral à l'aide de la NaOH 1/100 normale prouva la constitution exacte de ce sel.

Trouvé : 17,5 o/o HCl; calculé pour $C_{12}H_{17}N$, HCl : 17,25 o/o HCl.

Toutes ces expériences démontrent donc que par la préparation décrite, l'α-propyle-quinoline normale avait été convertie en un dérivé tétrahydré; il fallait néanmoins encore fournir la preuve que ces quatre atomes d'H étaient réellement fixés sur le noyau pyridique et non sur le noyau benzolé. Si, comme on devait l'admettre a priori, en se basant sur des exemples connus, la fixation s'était faite sur le noyau pyridique, la base devait être convertie en une base tertiaire, en d'autres termes, on devait avoir un produit qui tenait un atome d'hydrogène fixé sur l'atome d'azote :

```
        H     H2
        C     C
      //  \  /  \
    HC     C     CH2
    |      ||    |     H
    HC     C     C<
      \\  /  \  /      CH2CH2CH3
        C     N
        H     H
```

Pour démontrer que tel était en réalité le cas, on essaya de préparer la combinaison nitrosée. On parvint en effet, en ajoutant du nitrite de potassium au sulfate de cette base dissous dans l'eau, à isoler un composé qui se comportait vis-à-vis du réactif de LIEBERMANN comme une combinaison nitrosée et qui, par l'analyse élémentaire, donnait des chiffres correspondants à ceux de la combinaison soupçonnée. En effet, 161,1 mgr. de la substance donnaient 414,6 mgr. de carbone et 106,3 mgr. d'eau, d'où il suit :

Trouvé : 70,18 o/o C et 7,33 o/o H ; calculé pour C_9H_9N, NO (C_3H_7) : 70,58 o/o C et 7,84 o/o H.

La nouvelle base obtenue était donc bien l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale, base analogue à la coniine ou α-propyle-pyridine normale, avec laquelle devait être comparée maintenant son action physiologique.

Cependant, comme la coniine retirée du *Conium maculatum* est une substance dextrogyre, tandis que la base préparée synthétiquement par Tonella est optiquement inactive, on examina encore la décomposition racémique de cette substance. Puisqu'elle possédait des propriétés antiseptiques marquées, il ne fallait s'attendre qu'à un faible résultat par l'action d'organismes inférieurs, le *Penicillium glaucum* entre autres.

Les tentatives répétées pour séparer les composants en tartrates dextrogyres et lévogyres n'ayant pas abouti au but désiré, on se décida à employer, pour l'étude comparée de l'action physiologique, la base optiquement inactive. Cette différence au polarimètre n'a en réalité pas une importance bien considérable, puisque Ladenburg signale lui aussi que les propriétés physiologiques de la *coniine* inactive sont identiquement les mêmes que celles de la coniine dextrogyre naturelle du *Conium maculatum*.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

Chapitre troisième. Dans ce chapitre Tonella expose le résultat de l'*étude physiologique* de la nouvelle base.

Cette étude physiologique de l'α-propyle-tétrahydroquinoline normale fut instituée, à l'aide d'une solution du chlorure, sur la grenouille, la souris, le lapin et quelques organismes unicellulaires.

Chez la grenouille, qui fut surtout employée, se présentaient en général après injection d'une dose mortelle (4-5 mgr.), le tableau symptomatique suivant :

Immédiatement après l'injection, l'animal s'agite, ce qui peut être résulte uniquement de la douleur provoquée par l'injection.

Rapidement cependant, après 1 minute, il se tient immobile. Quelques minutes encore et la respiration commence par devenir anormale, elle est moins fréquente; quelquefois aussi, quoique rarement, se présentent des efforts de vomissements. Après 10 minutes environ, la respiration s'arrête. Entretemps se déclarent déjà des symptômes de paralysie, qui envahissent d'abord les pattes antérieures. Peu à peu la grenouille s'affaisse et repose bientôt la poitrine sur la table. A ce stade, les pattes postérieures sont encore très puissantes et l'animal se glisse quelquefois dans cette attitude sur la table. Ces mouvements sont

entièrement spontanés et ne sont ni provoqués ni renforcés par des coups sur la table ou par l'attouchement de la grenouille. La secrétion est fortement accentuée, le corps est souvent couvert d'un mucus spumeux. Peu à peu la paralysie s'étend à l'arrière-train jusqu'à ce qu'enfin la grenouille gise entièrement paralysée. Le réflexe cornéen, comme d'habitude, persiste le plus longtemps.

Les nerfs sensibles sont peu ou pas entrepris. Si l'on excite les pattes antérieures entièrement paralysées, à un moment où les pattes postérieures ont encore leur motilité, on observe dans ces dernières des mouvements énergiques de défense.

Décapite-t-on la grenouille, après que le réflexe cornéen même a disparu et détruit-t-on la moelle épinière à l'aide d'une aiguille, il ne se produit plus de mouvements des pattes; que l'on mette alors à nu le nerf sciatique et l'excite-t-on par les courants induits, on obtient encore une contraction musculaire énergique, toute aussi forte que si l'on excitait directement le muscle. Les muscles lisses semblent peu influencés, comme le démontre l'apparition lente des mouvements péristaltiques par l'excitation de l'intestin. Le cœur fut le plus souvent trouvé en arrêt ou effectuait à peine des pulsations faibles ou lentes.

Si l'on administre des doses plus faibles du poison, 2 mgr., une période d'excitation précède assez souvent la paralysie Cette période d'excitation dure une dizaine de minutes.

Pour les *animaux à sang chaud*, la substance parut beaucoup moins toxique que pour la grenouille.

Une *souris blanche*, à laquelle furent administrés par injection sous-cutanée 20 mgr. du chlorure, ne manifesta aucun symptôme d'intoxication. De même, chez le lapin une dose de 25—100 mgr. de la substance ne détermine pas d'intoxication.

A ce point de vue déjà, cette substance présente une importante différence d'avec la coniine. Une dose de 10 mgr. de coniine tuait déjà en 2 minutes une souris blanche tandis qu'une dose de 2 mgr. déterminait encore la mort de cet animal en 7 minutes.

Lorsqu'il fut ainsi prouvé que la base nouvelle détermine une paralysie descendante du système nerveux et possède en outre une action assez marquée sur le cœur des grenouilles, on institua différentes recherches pour étudier de plus près la nature de cette action.

C'est ainsi que par l'injection du poison chez la grenouille à laquelle on avait fait la ligature en masse de la cuisse ou la ligature de l'artère fémorale, ou bien par la submersion de muscles ou de nerfs

dans une solution physiologique de NaCl, mélangée ou non de poison, il fut démontré que la paralysie était avant tout d'origine centrale; toutefois les nerfs périphériques ne restent pas entièrement intacts.

Les expériences à l'aide de préparations neuro-musculaires trempées dans la solution physiologique de NaCl mêlée de poison, de même que l'injection sous-cutanée dans une patte postérieure démontrent clairement que le poison exerce une influence locale aussi bien sur le muscle que sur le nerf.

La communication des nombreux protocoles publiés in extenso dans la dissertation démontre ce fait.

Comme il a déja été dit, la dénudation du cœur de la grenouille décapitée montrait le cœur en arrêt ou animé tout au plus de très faibles pulsations. L'examen plus attentif chez des grenouilles fenêtrées, dont la moelle n'avait pas été sectionnée, démontra que cette influence sur le cœur est en réalité très importante et constituait ainsi une différence considérable d'avec ce que l'on observe dans les expériences à l'aide de la coniine.

De faibles doses de 0,5 à 1 mgr. même se montraient suffisantes pour arrêter le cœur après quelques minutes en diastole ou en semi-diastole. L'instillation d'une solution à 1 o/o de sulfate d'atropine parvint le plus souvent à ranimer les pulsations, quoique cependant on pût observer une fréquence moindre qu'avant l'intoxication. Pour élucider davantage encore cette influence sur le cœur, TONELLA institua aussi quelques expériences avec le cœur isolé de grenouille et à l'aide de l'appareil de WILLIAMS, perfectionné par le Dr RIOSCHIRO MAKI. De cette manière, il réussit également à rappeler les pulsations du cœur déjà arrêté, par lavage à l'aide de sang non intoxiqué et passage consécutif d'un sang atropinisé. Ces expériences ainsi que d'autres encore, où les pulsations cardiaques furent enregistrées sur un cylindre tournant de MAREY, démontrèrent que la fréquence diminue rapidement avec accentuation de la pause diastolique, jusqu'à ce que finalement la diastole persiste. Il résulte cependant, et de l'augmentation du débit dans les expériences à l'aide de l'appareil de WILLIAMS, et de la courbe plus grande que donnait le tracé des battements du cœur, que les pulsations sont renforcées au début.

Le résultat de ces expériences indique donc une excitation du nerf vague; le fait qu'après décapitation ou section préalable de la moelle, l'action cardiaque apparaît affaiblie, nous autorise à supposer que cette influence s'exerce pour une partie au moins sur le centre du vague. Il semble cependant que ce poison, agissant aussi localement sur les



fibres striées, ne laisse pas tout à fait intact le muscle cardiaque; surtout après l'administration de doses plus fortes du poison, le cœur perd rapidement sa sensibilité à l'égard des excitants mécaniques et électriques. Le sang défibriné dilué par la solution physiologique de sel marin servit à démontrer, aussi bien à l'aide du spectroscope que de la réaction de l'acide cyanhydrique (KOBERT) la formation de la méthémoglobine.

A la fin de ce chapitre, TONELLA relate quelques expériences de l'action du poison sur le protoplasme vivant. Il en résulte que la quantité de 1 : 1400 de la base dans l'eau stagnante suffisait pour arrêter les mouvements des grands infusoires. Les bactéries étaient aussi tuées par la base; il fallait cependant une dose plus forte du poison, à peu près 1 : 350. Les expériences comparatives avec la coniine établirent que même une solution de 1 : 100 de coniine ne tuait pas les infusoires et produisait un ralentissement à peine marqué sur les mouvements des plus grandes espèces.

Dans le CHAPITRE QUATRIÈME de sa dissertation, TONELLA fait un résumé complet des résultats obtenus antérieurement sur l'action de la coniine par les expérimentateurs. Il existe tant de divergences d'opinion sur ce point qu'HUSEMANN et HILGER ont pu dire avec raison : « Es giebt kaum ein Gift, über dessen entfernte Wirkungen so viele verschiedene Meinungen aufgestellt sind, wie über Coniin » (Die Pflanzenstoffe).

Comme cette différence dans les résultats peut certainement résulter pour une très large part de l'emploi de coniines diverses et d'une pureté différente, je voulus me procurer chez le Prof. LADENBURG un peu d'α-propyle-hexahydropyridine normale, synthétiquement obtenue à l'état de pureté. A mon grand regret, ce savant m'informa que sa provision était complètement épuisée. Il fallait donc que TONELLA se servit du produit commercial et il reçut de la fabrique de MERCK à Darmstadt, une très belle préparation renfermant seulement des traces de conydrine, pour le reste chimiquement pure.

Les expériences faites par TONELLA sur la grenouille démontrent que la coniine employée par lui a une action paralysante et que cette influence ne se porte pas seulement sur les terminaisons des nerfs-moteurs, mais aussi sur la moelle épinière. L'affirmation de KÖLLIKER (Arch. f. path. Anat., 1856, 10, 3.) à propos de la coniine, que, tout comme le curare, elle paralyserait les extrémités des nerfs moteurs, affirmation reproduite par la plupart des traités, ne correspond donc pas entièrement à la vérité. Aussi l'opinion de CHRISTISON, REULING, SALZER, LÉONIDAS VAN PRAAG et WERIGO qui tous considèrent l'action comme d'origine centrale et

admettent une paralysie de la moelle, est justifiée presqu'à un certain point. En réalité, le système nerveux central aussi bien que périphérique sont entrepris; toutefois, on doit reconnaître que l'action principale porte sur les extrémités des nerfs moteurs. Les nerfs sensibles et les muscles restent également intacts. Les expériences sur les grenouilles fenêtrées démontrent aussi que la coniine n'exerce que peu ou pas d'influence sur les pulsations cardiaques.

Les résultats des expériences comparatives avec les 2 bases précitées d'une constitution analogue, sont donc les suivants :

1° Les 2 bases provoquent chez la grenouille une paralysie, aussi bien du système nerveux central que des nerfs périphériques; toutefois, pour la base quinolique la paralysie centrale prédomine et celle des nerfs périphériques est beaucoup moins marquée; par contre, pour la base pyridique (la *coniine*) la paralysie périphérique est la plus intense.

2° Leur action sur le cœur présente une grande différence, puisque le dérivé quinolique est un poison cardiaque pour la grenouille, tandis que la coniine n'influe que faiblement ou pas cet organe.

3° Une différence importante se présente encore dans l'action sur le protoplasme vivant : infusoires, bactéries, etc. La base quinolique est très toxique, la coniine par contre ne l'est pas.

4° La dose mortelle des 2 substances pour les animaux supérieurs et inférieurs diffère aussi très notablement. Tandis que l'α-propyle tétrahydroquinoline normale est un poison puissant pour les organismes inférieurs et qu'à ce point de vue elle se comporte vis à vis des animaux à sang froid à peu près comme la coniine, pour les animaux à sang chaud au contraire elle se montre très peu toxique. La coniine par contre, qui est au moins 10 à 12 fois plus toxique pour les souris, est une substance presque inoffensive pour les organismes inférieurs.

Le résultat de ce travail, pas plus que celui des nombreuses expériences instituées par d'autres dans cette voie, ne peut démontrer le parallélisme entre l'action physiologique et la constitution chimique. Des questions nouvelles, comme le dit Tonella dans sa conclusion, viennent naturellement à l'esprit en présence de ces résultats, par exemple : les dérivés quinoliques sont-ils en général moins toxiques pour les animaux supérieurs que les dérivés pyridiques analogues?

Ces dérivés quinoliques sont-ils en général des poisons cardiaques ?

L'action paralysante sur le système nerveux dépend-t-elle aussi de la place qu'occupe le groupement propyle dans la molécule et de l'hydrogénisation plus ou moins complète ?

Sans aucun doute, de nombreuses recherches devront encore être faites dans cette voie avant qu'une question encore si obscure soit élucidée d'une manière satisfaisante.

Groningue, 20 *octobre* 1896.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

LES CHLORALOSES

PAR MM. HANRIOT & CH. RICHET.

I. Les Chloraloses au point de vue chimique.

Le chloral anhydre s'unit avec le glucose en donnant deux composés bien cristallisés, formés d'après l'équation :

$$C^6H^{12}O^6 + C^2HCl^3O = H^2O + C^8H^{11}Cl^3O^6.$$

Ces corps ont été obtenus en 1889 par HEFFTER (1) qui, sans les dénommer, a décrit sommairement quelques unes de leurs propriétés. HANRIOT et CH. RICHET (2) ont repris cette étude et montré qu'il s'agissait là d'une réaction générale, applicable à tous les sucres; ils ont de plus établi la constitution de ces composés et précisé leurs relations avec l'acide urochloralique. Enfin ils ont fait l'histoire pharmacodynamique et thérapeutique des chloraloses.

Enfin, récemment, MEUNIER (3) a obtenu des combinaisons d'une molécule de glucose avec deux de chloral, en opérant en présence d'acide sulfurique concentré.

Glucochloraloses.

Préparation. On chauffe au bain-marie un mélange de 1 kilogr. de glucose anhydre avec 1 kilogr. de chloral également anhydre et

(1) HEFFTER : *Deutsch. Chem. Gesellsch.*; XXII, p. 1050.

(2) HANRIOT et CH. RICHET : *Compt. rend. de l'Académie des sciences*; t. 116, p. 63; t. 117, p. 734. — PETIT et POLONOWSKY : *Bull. soc. chim.*; t. XI, p. 125. — HANRIOT et CH. RICHET : *Bull Soc. chim.*; t. XI, p. 303. — HANRIOT : *Comp. rend*; t. 120, p. 153; t. 122, p. 1127.

(3) MEUNIER : *Bull. Soc. chim.*; t. XV, p. 631.



quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Une réaction très vive se déclare en même temps que la masse brunit.

Le produit de la réaction est une masse vitreuse, très soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther; elle ne renferme donc pas les chloraloses tout formés. On la fait bouillir avec de l'eau pendant environ deux heures, de façon à chasser l'excès de chloral, puis on concentre la solution qui laisse déposer une masse cristalline, formée surtout de *parachloralose*. Les eaux mères, concentrées à leur tour, laissent déposer le *chloralose*. Le rendement est environ 11 o/o du poids de chloral employé.

Chloralose. Le chloralose, purifié par plusieurs cristallisations dans l'eau ou l'éther, se présente en grandes aiguilles anhydres, fusibles à 187°, assez solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, surtout à chaud, peu solubles dans le chloroforme, presque insolubles dans le pétrole :

100 parties	d'eau	en dissolvent à	15°	0,864
	d'alcool	»	21°	0,559
	de chloroforme	»	21°	0,0673

Les alcalis l'altèrent rapidement à chaud, tandis que les acides étendus sont à peu près sans action sur lui. L'acide sulfurique concentré à 200 gr. par litre le dédouble par une ébullition prolongée.

Il ne réduit pas immédiatement la liqueur de FEHLING ; mais, comme celle-ci est alcaline, le chloralose est bientôt décomposé et ses produits de dédoublement sont réducteurs. De même le nitrate d'argent ammoniacal est réduit au bout de quelques minutes d'ébullition, tandis qu'en liqueur acide, il n'y a pas trace de réduction. Le chloralose se dissout aisément dans la potasse concentrée, mais en est précipité par addition d'une grande quantité d'eau ou d'un acide. Il ne se combine, ni avec l'hydroxylamine, ni avec la phénylhydrazine.

Les acides concentrés ou les chlorures d'acides le convertissent en éthers : l'*acétylchloralose* $C^8H^7Cl^3O^6(C^2H^3O)^4$ s'obtient en chauffant à 100° une solution de chloralose dans le chlorure d'acétyle, et ajoutant un fragment de chlorure de zinc. Il forme des cristaux fusibles à 145°, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, l'éther et l'acétone.

Le *benzoylchloralose* $C^8H^7Cl^3O^6(C^7H^5O)^4$, se précipite quand on chauffe une solution potassique de chloralose avec du chlorure de benzoyle. La masse pateuse ainsi obtenue se dépose de sa solution chloroformique en prismes groupés en étoiles fusibles à 138°, très solubles dans l'alcool et l'éther, peu solubles dans le chloroforme froid et le pétrole. Cette réaction, facile à effectuer avec une solution étendue de chloralose, permet de le caractériser aisément.

Enfin, avec l'acide sulfurique concentré, on obtient un éther disulfurique $C^8H^9Cl^3O^6(SO^3H)^2$ peu stable, mais dont le sel sodique cristallise bien.

L'oxydation du chloralose par le permanganate de potassium le convertit en un acide, l'*acide chloralique* $C^7H^9Cl^3O^6$,

$$C^8H^{11}Cl^3O^6 + 3O = CO^2 + H^2O + C^7H^9Cl^3O^6$$

cristallisé en grandes aiguilles fusibles à 212°, assez soluble dans l'eau et l'éther, très soluble dans l'alcool. Son sel sodique est très soluble dans l'eau et précipite la plupart des solutions métalliques.

Parachloralose. Nous avons dit plus haut que le chloralose était accompagné d'un isomère, le *β-parachloralose* qui en différait par une solubilité beaucoup moindre. On le purifie par cristallisations dans l'alcool bouillant : le parachloralose se dépose le premier, tandis que le chloralose reste dans les eaux mères.

Ce corps se dépose en lamelles brillantes, fusibles à 227°, sublimables et pouvant même être distillées dans le vide. Il est presque insoluble dans l'eau et fort peu soluble dans les autres dissolvants; ainsi 100 parties d'alcool à 95° en dissolvent à 20° 0,6688.

Ses propriétés chimiques sont absolument analogues à celles du chloralose, aussi nous contenterons nous de rappeler les constantes des dérivés qui lui correspondent, leurs propriétés et leurs modes de préparation étant analogues à celles décrites pour le chloralose.

L'*acétyl β chloralose* $C^8H^7Cl^3O^6(C^2H^3O)^4$ forme de longues aiguilles fusibles à 106°, bouillant sans décomposition vers 250° sous une pression de 25 mm.

Le *benzoyl β chloralose* est une masse gélatineuse très soluble dans l'acétone et le chloroforme, peu soluble dans l'alcool.

L'*acide β chloralose disulfurique* $C^8H^7Cl^3O^6(SO^3H)^2$ donne un sel de sodium cristallisé en aiguilles assez solubles dans l'eau, moins solubles dans l'alcool bouillant.

L'*acide parachloralique* $C^7H^9Cl^3O^6$, $2H^2O$, obtenu dans l'oxydation du chloralose, forme de gros cristaux fusibles à 202°, s'efflorissant facilement à l'air, assez solubles dans l'eau chaude et dans l'éther.

Quand on le traite par le chlorure d'acétyle, il ne forme pas d'éther, mais se convertit en un *anhydride* $C^7H^7Cl^3O^5$, fusible à 186°.

Galactochloral. Le galactose s'unit au chloral dans les mêmes conditions que le glucose, mais avec beaucoup plus de facilité. Il se produit également deux isomères, mais un seul a pu être obtenu à l'état

de pureté. C'est la variété la moins soluble, que nous désignerons par analogie par la lettre β.

Le *β-galactochloral* forme des lamelles argentées fusibles à 202°, se sublimant mal, mais ressemblant énormément au parachloralose. Il répond de même à la formule $C^8H^{11}Cl^3O^6$, est presque insoluble dans l'éther, assez soluble dans l'alcool et l'alcool méthylique. Un litre d'eau à 17° en dissout 2,85 gr.

L'*acétylgalactochloral* $C^8HCl^3O^6(C^2H^3O)^4$ forme de petits cristaux fusibles à 125°, très solubles dans l'alcool et le chloroforme, presque insolubles dans l'éther.

Le *benzoylgalactochloral* $C^8H^8Cl^3O^6(C^7H^5O)^3$ forme de longues aiguilles fusibles à 141°, peu solubles dans l'éther, très solubles dans l'alcool et l'alcool méthylique. L'oxydation le transforme en acide *arabinochloralique* $C^7H^9Cl^3O^6$, fusible à 307°.

Lévulochloral. Le lévulose, bien que de nature chimique différente du glucose, se combine comme lui avec le chloral; toutefois la préparation est beaucoup plus délicate et les rendements toujours médiocres. Voici comment il convient d'opérer : On chauffe au bain-marie à 80° pendant 2 heures 100 gr. de lévulose cristallisé & 100 gr. de chloral anhydre additionné de 5 gouttes d'acide chlorhydrique fumant. La masse brune obtenue est dissoute dans 3 litres d'eau, puis concentrée dans le vide jusqu'à 500 cc. On répète trois ou 4 fois cette opération en ayant soin à chaque fois de filtrer pour séparer les résines insolubles. On épuise alors par l'éther tant que celui-ci enlève quelque chose; puis on concentre le liquide aqueux dans le vide, on l'amorce avec quelques cristaux provenant d'une opération antérieure. Le lendemain le tout se prend en une bouillie cristalline que l'on essore à la trompe et que l'on purifie par cristallisations dans l'eau.

Le *lévulochloral* $C^8H^{11}Cl^3O^6$ forme de longues aiguilles fusibles à 228°, assez solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'eau bouillante et l'alcool; c'est le plus soluble des chloraloses. On n'a pu trouver qu'un isomère; toutefois, à cause du pouvoir hypnotique considérable des eaux-mères incristallisables, il est possible qu'il s'y rencontre un isomère plus soluble qui n'a pu encore être retiré pur.

L'*acétyl-lévulochloral* $C^8H^7Cl^3O^6(C^2H^3O)^4$ forme de beaux prismes fusibles à 154° peu soluble dans l'eau, très solubles dans les divers dissolvants organiques.

Chloraloses des sucres en C^5.

Arabinochlorals. Les sucres en $C^5H^{10}O^5$, l'arabinose et le xylose, sont également susceptibles de s'unir avec le chloral dans les mêmes conditions que le glucose et les produits formés ont des propriétés analogues.

La réaction du chloral sur l'arabinose se fait avec la plus grande facilité et avec des rendements excellents; elle constitue le meilleur moyen de caractériser l'arabinose : on chauffe au bain-marie dans un tube à essai le sucre proposé avec du chloral légèrement chlorhydrique, puis au bout de 10 minutes, on fait bouillir avec de l'eau le produit de la réaction pendant un quart d'heure environ; le β-arabinochloral cristallise par refroidissement et peut être caractérisé par son point de fusion. On peut ainsi reconnaitre quelques centigrammes d'arabinose, même mélangé avec d'autres sucres. Dans cette réaction, il se forme deux isomères de solubilité bien différente.

Le *β-arabinochloral* $C^7H^9Cl^3O^5$, qui est le moins soluble, se dépose de sa solution alcoolique en lamelles nacrées absolument semblables à celles du galactochloral, fondant à 183°, se sublimant à cette température. Il distille sous pression réduite. Son pouvoir rotatoire est $\alpha_D =$ — 23°2. Il est assez peu soluble dans l'eau et le chloroforme froids, plus soluble à chaud, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine. Ses réactions générales sont celles du glucochloral; toutefois, avec l'orcine chlorhydrique, il donne une coloration bleue, tandis que les corps précédemment décrits donnaient une coloration rouge.

L'*acétyl β-arabinochloral* $C^7H^6Cl^3O^5(C^2H^3O)^3$ forme de beaux cristaux fusibles à 92°. Le *benzoyl-arabinochloral* $C^7H^7Cl^3O^5(C^7H^5O)^2$ cristallise en prismes fusibles à 138°.

L'oxydation par le permanganate de potassium convertit en acide *β-arabinochloralique* fusible à 307°.

$$C^7H^9Cl^3O^5 + O^2 = H^2O + C^7H^7Cl^3O^6.$$

Cet acide est identique avec celui que l'on obtient dans une réaction bien différente, par oxydation du β-galactochloral.

Les eaux-mères du β-arabinochloral, laissent déposer un isomère plus soluble, qui, purifié par de nombreuses cristallisations fond à 124°. C'est l'*α-arabinochloral*, facilement soluble dans l'eau. Son dérivé acétylé cristallise mal; le dérivé benzoylé forme des prismes fusibles à 133°.

Xylochloral. Le xylose se combine également avec le chloral, mais plus difficilement et les rendements sont toujours très faibles. On n'a

pu isoler qu'un seul isomère qui est certainement le dérivé β. Il donne en effet par oxydation le même acide chloralique que le β chloralose.

Le β-*xylochloral* a le même aspect que les autres chloraloses. Il fond à 132° et se volatise déjà à cette température. Un litre d'eau en dissout 10 gr. 943 à 14°,6. Son pouvoir rotatoire $\alpha_D = -13°,6$. Avec l'orcine chlorhydrique, il donne une coloration bleue. Le dérivé acétylé cristallise mal, tandis que le *benzoyl-xylochloral* forme de petits prismes fusibles à 136°.

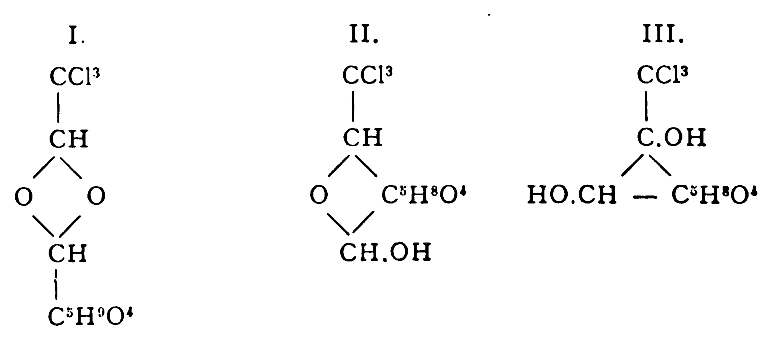
Bromaloses. Le bromal anhydre s'unit difficilement aux sucres et les corps formés perdent aisément de l'acide bromhydrique. On a pu toutefois obtenir des composés cristallisés avec deux sucres, l'arabinose et le galactose, ce qui suffit pour établir la classe des bromaloses, parallèle à celle des chloraloses.

L'*arabinobromal* $C^7H^9Br^3O^5$, cristallisé en lamelles fusibles à 210°, est peu soluble dans l'alcool, presque insoluble dans tous les autres dissolvants.

Constitution des chloraloses.

1° Les divers chloraloses et leurs dérivés renfermant tous 3 atomes de chlore, il est évident que le groupe CCl^3 du chloral est maintenu. Ce groupe étant monoatomique ne peut être que terminal et l'union du chloral et du glucose ne peut se faire que par le groupe aldéhydique CHO du chloral.

2° D'autre part, la disparition dans les chloraloses des propriétés réductrices, l'absence de combinaison avec l'hydroxylamine, la phénylhydrazine ainsi que sa résistance à l'hydrogénation, nous montrent la suppression de la fonction aldéhydique. L'union des deux molécules se fait donc par leurs groupes CHO, et le glucochloral ne peut répondre qu'à une des trois formules suivantes :



La formule I doit être rejetée. D'une part, un corps ayant cette formule devrait être peu stable. Ce serait un simple éther du glucose



que les acides devraient dédoubler facilement, et nous savons qu'il n'en est rien. D'autre part, si nous écrivons la formule développée,

```
                      OH    OH    OH        O
                O     |     |     |        / \
CCl³ — CH <       > CH — CH — CH — CH — CH²  (1)
                O
```

nous voyons qu'elle ne prévoit que des éthers trisubstitués, tandis que nous avons obtenu des éthers tétrasubstitués.

La formule II étant de même développée prévoit l'existence d'éthers tétrasubstitués, ce qui est conforme à l'expérience, tandis que la formule III indique l'existence d'éthers pentasubstitués qui n'ont pu être obtenus en aucun cas; aussi admettrons nous la formule II que nous allons voir vérifiée par toutes les autres réactions.

On voit que la formule que nous adoptons ainsi est une formule annulaire fermée : d'une part au moyen de l'oxygène, d'autre part par soudure directe du carbone du chloral au carbone du glucose. En quel point de la chaine du glucose se fait cette dernière liaison ?

L'oxydation des chloraloses en C^5 fournit des acides présentant le même nombre d'atomes de carbone, tandis que l'oxydation des chloraloses en C^6 donne des acides renfermant un atome de carbone de moins avec départ de CO^2. Nous devons donc admettre que ces derniers renferment une chaîne latérale de deux atomes de carbone. D'autre part, l'oxygène anhydrique existe encore dans les acides chloraliques comme le montrent leurs formules brutes; donc cet atome d'oxygène anhydrique n'est pas dans la chaîne latérale, mais bien dans le noyau. Ce sont ces relations qu'expriment les formules

```
        CCl³                                      CCl³
         |                                         |
         CH                                        CH
        /  \                                      /  \
       O    C.OH — CH OH — CH²OH                 O    C.OH — CH²OH
       |    |                                    |    |
   OH.HC    CH                               OH.HC    CH
        \  /  \                                   \  /  \
         CH ——  O                                  CH ——  O
```

Les deux isomères qui se forment simultanément avec la plupart des sucres peuvent tenir, soit à des positions différentes de l'oxygène anhydridique, soit à des positions stéréochimiques du groupe CH.OH directement uni à l'oxygène. C'est un point qui n'est pas éclairci.

(1) Dans cette formule et dans celle qui vont suivre nous fixons d'une façon arbitraire la position de l'oxygène anhydrique : les déductions resteraient les mêmes si l'on admettait une place différente pour cet atome d'oxygène.



Enfin, si nous nous reportons aux formules stéréochimiques des divers sucres, nous voyons que chacun d'entre eux doit fournir un chloralose différent; il n'en est plus de même pour les acides chloraliques où la dissymétrie des atomes de carbone 2, 3 et 4 influe seule; on a vu en effet que le xylochloralose fournit le même acide chloralique que le glucochloralose et que l'arabino- et le galactochloral conduisent aussi à un même acide.

Quant au lévulochloralose qui dérive d'un sucre acétonique, une étude analogue permettrait de lui attribuer la formule

```
                 CCl³
                  |
                  CH
                 /  \
                O    C.OH — CH²OH
                |    |
 HO H²C — OHC        CH
                \  /   \
                 CH ----- O
```

qui rend compte en effet de toutes ses réactions.

II. Effets physiologiques.

§ 1. Glycochloralose ou chloralose.

Effets sur le système nerveux.

Les effets physiologiques du chloralose diffèrent assez sensiblement de ceux que produit toute autre substance. A certains égards il ressemble au chloral, à d'autres égards à la strychnine; mais, s'il y avait quelque analogie à chercher, ce serait avec la morphine qu'il aurait le plus de ressemblance.

On peut résumer l'action du chloralose en disant qu'il engourdit l'action psychique et stimule l'action médullaire.

Il faut distinguer l'effet des doses faibles et l'effet des doses fortes. C'est surtout sur les chiens que nous l'avons étudié, de sorte que la description que nous donnons ici s'applique surtout au chien. L'injection intraveineuse permet d'en bien suivre les phénomènes successifs.

Si la dose est de 0,04 gr. par kilogramme, on note une agitation assez extraordinaire. L'animal est comme pris de vertige; il titube, ne peut plus se tenir debout, pousse des hurlements. La température monte par suite de l'agitation frénétique et presque convulsive de tous ses membres. Incoordination, vertige, tremblement, cris, c'est, si l'on peut dire, un véritable état de délire, aussi bien de la moelle que du cerveau.

Il est aussi à noter que ces effets ne se manifestent pas immédiatement, mais bien quelque temps après l'injection. Quelques minutes se passent entre le moment où la substance a pénétré dans le sang, et le moment où elle a intoxiqué le tissu cérébral; comme si la pénétration du poison dans les centres nerveux, n'était pas immédiatement consécutive à la pénétration du poison dans le sang.

Ce qui précède presque tous les symptômes, c'est le défaut d'équilibre. On n'a peut-être pas suffisamment insisté sur ce premier effet de toute intoxication. L'équilibre est une des plus délicates fonctions de l'encéphale, et c'est bien souvent cet équilibre qui est troublé avant qu'on puisse noter d'autres effets.

Déjà, à cette période, on peut cependant constater un autre phénomène, c'est la cécité psychique, fait important qui prouve que la substance cérébrale est profondément atteinte.

Voici comment facilement peut s'étudier la cécité psychique. Que l'on approche brusquement des yeux d'un animal normal un objet quelconque, menaçant ou non, et l'animal répondra à cette excitation psychiqne par un mouvement de défense, ou plutôt par un clignement des yeux. Pour l'intégrité de ce mouvement il ne suffit pas que la conjonctive et la rétine soient sensibles, et que le facial ait gardé son action sur l'orbiculaire, il faut encore que le système nerveux central soit intact; car cette action réflexe de défense, en laquelle consiste le clignement, est un acte réflexe psychique qui suppose une certaine élaboration cérébrale de l'incitation optique qui a frappé la rétine.

La cécité psychique s'observe aussi à la suite d'ingestion de doses modérées de chloralose par l'estomac, soit environ 0,15 par kilogr. chez le chien. Les animaux ainsi intoxiqués errent dans le laboratoire, sans s'effrayer des menaces qu'on leur fait. S'ils ne s'effraient pas, c'est qu'ils ne reconnaissent pas les objets qu'on place devant eux; de sorte qu'ils n'ont à témoigner ni appétition ni crainte en présence de telles ou telles choses extérieures. Ils voient, mais ne comprennent pas, ce qui caractérise la cécité psychique. Un exemple curieux, tout à fait fortuit, nous en a été donné une fois par un chien qui avait le désir de saillir une chienne qui était là. Il titubait déjà, et ne pouvait plus que très imparfaitement garder son équilibre; mais l'ardeur pour le coït persistait, et il faisait de vains efforts de copulation, d'autant plus inutiles, qu'il ne voyait pas la chienne qu'il s'efforçait de saillir, et qu'il n'était guidé que par l'odorat.

On peut comparer cette cécité psychique à celle des chiens auxquels a été, par une opération, enlevé le pli courbe des circonvolutions

cérébrales de droite et de gauche. Ils peuvent encore se détourner devant les objets, de manière à ne pas se heurter contre eux; mais ils ne les reconnaissent pas; de sorte qu'ils ne distinguent pas entre un lapin, après lequel ils courent guidés par l'odorat, et un bâton qui les menace.

A la dose de 0.04, au lieu d'anesthésie, c'est plutôt de l'hyperesthésie qu'on observe et les excitations douloureuses provoquent des hurlements lamentables; mais si l'on continue à faire l'injection, et que la totalité de chloralose injecté atteigne environ 0,07, l'anesthésie paraît complète. Seulement c'est une anesthésie d'une espèce tout à fait spéciale, et telle que nulle autre substance, croyons nous, ne peut produire les mêmes effets.

Nous pouvons donner quelques autres preuves pour établir que le chloralose agit surtout sur la substance grise des circonvolutions cérébrales.

D'abord, par l'examen direct, si on excite l'écorce du cerveau d'un chien chloralosé, on constate que cette excitabilité est moindre qu'à l'état normal. A vrai dire l'excitation électrique du gyrus sigmoïde provoque encore des mouvements dans le membre du côté opposé; mais on sait que le chloral lui-même n'abolit pas complètement l'excitabilité corticale; seulement elle est bien moindre que chez les chiens non chloralisés, et, si l'on fait l'ablation de la petite couche périphérique de substance grise, on voit que l'excitabilité est plus grande, comme si la substance grise intoxiquée opposait une résistance à l'effet de l'excitation électrique. Avec le chloralose il en est tout à fait comme avec le chloral, et l'excitabilité croît quand la substance grise est enlevée, ce qui est absolument le contraire de ce qui se passe chez les chiens normaux.

Si en outre on examine la manière dont marchent les chiens chloralosés par une dose de 0.05 environ, on voit que les attitudes de leurs membres sont tout à fait celles des chiens auxquels le gyrus de Rolando a été enlevé. Ils marchent sur la face dorsale des pattes, avec des défectuosités dans le sens musculaire et dans la démarche, qui sont, à s'y méprendre, celles des chiens sans gyrus.

Ces faits coïncident assez bien avec tous ceux que nous venons de rapporter pour que nous ayons le droit de conclure que l'intoxication par le chloralose porte surtout sur la partie corticale des hémisphères cérébraux.

D'abord la pression artérielle reste très élevée, et ce n'est pas seulement l'effet de la quantité d'eau injectée; car on sait que de grandes masses d'eau ne font que relativement peu monter la pression; mais de plus, même après l'administration du chloralose par l'estomac, il y a

encore une pression un peu plus élevée qu'à l'état normal. Communément nous avons vu des chiens chloralosés et anesthésiques donner une pression de 0.20 m. ou même 0.24 m. de mercure, ce qui est une pression très forte. On sait que, dans la chloroformisation ou dans la chloralisation, la pression tombe souvent au-dessous de 0,10 m.

Le cœur ne semble aucunement troublé ni dans sa force, ni dans son rythme. Il nous a même paru que l'énergie de ses battements était quelque peu accrue. On peut faire alors nombre d'expériences sur la contractilité cardiaque; car le cœur des animaux chloralosés est vraiment beaucoup plus résistant que le cœur des chiens normaux.

Cependant les mouvements volontaires ont alors complètement disparu. Si aucune excitation extérieure ne vient réveiller l'animal, il dort profondément; mais on ne peut pas dire que ce soit d'un sommeil calme. Les mouvements respiratoires sont convulsifs, saccadés et irréguliers; le moindre bruit, le moindre contact, les modifie aussitôt. Au lieu d'être fléchis, les membres ont pris des positions étranges, ils sont à demi cataleptisés, à demi contracturés. Toutefois rien ne peut nous révéler qu'il persiste encore dans l'intelligence de l'animal chloralosé quelque trace de conscience; car, si rien ne le dérange dans son sommeil, il ne fait aucun mouvement, et, si on l'excite, les mouvements ne sont en rien analogues à des mouvements volontaires : ce sont mouvements qui paraissent être des actions réflexes uniquement médullaires.

On ne peut pas prétendre non plus que l'innervation cérébrale motrice ne puisse plus s'exercer; car les muscles ont gardé toute leur force; les nerfs agissent parfaitement sur la fibre musculaire, et les violents mouvements de l'animal qui succèdent à une excitation mécanique prouvent d'une manière irréfutable qu'il n'y a aucune paralysie.

De fait, cette abolition totale de la conscience et de la spontanéité coïncide avec une hyperesthésie énorme, et on peut exprimer l'état de l'animal chloralosé, en disant que le cerveau est *engourdi*, et que la moelle est *éveillée*; non seulement éveillée, mais encore surexcitée.

Seulement, il s'est fait une dissociation curieuse dans les fonctions de la sensibilité. La sensibilité à la douleur, quand la dose est suffisante, est tout à fait abolie, et la sensibilité aux excitations mécaniques est extrêmement surexcitée. On peut prendre un nerf, le dilacérer, le déchirer, le cautériser, sans que le plus léger signe de douleur ou de réaction apparaisse; mais si l'on vient à donner un petit choc sur la table où l'animal est placé, ou à secouer son corps, très doucement même, c'est assez pour amener un grand mouvement réactionnel, analogue à la secousse d'un animal strychnisé. Sur le cerveau, le chloralose agit

comme le chloral; sur la moelle, il agit comme la strychnine. On sait d'ailleurs depuis VOLKMANN que les excitations douloureuses chez les animaux strychnisés sont moins efficaces, pour provoquer des réflexes réactionnels, que les excitations mécaniques et les succussions.

Nous reviendrons plus loin sur l'intérêt de cette dissociation fonctionnelle au point de vue de l'emploi du chloralose dans l'expérimentation physiologique.

La température s'abaisse quelque peu, mais modérément, beaucoup moins qu'avec le chloral. Pour avoir de vraies hypothermies, il faut pousser la chloralosation plus loin, et donner environ 0.15 par kilo.

A la dose de 0.15 gr., les symptômes sont les mêmes, à cela près que les mouvements réflexes ont diminué beaucoup d'intensité. Le cœur continue à battre régulièrement et avec force; mais les respirations se font de plus en plus faibles et irrégulières, et, si on veut prolonger l'expérience, il faut absolument pratiquer la respiration artificielle. Normalement, sans respiration artificielle, le chien, comme d'ailleurs les autres animaux, meurt toujours par l'asphyxie due à la paralysie de l'innervation respiratoire. Avant que la mort de l'appareil bulbaire qui préside à la respiration se déclare, on voit distinctement, ainsi que nous l'avons noté avec PACHON, le phénomène de la respiration périodique dans toute sa netteté. Une seule inspiration ne suffit pas à oxygéner le sang et le bulbe, de sorte qu'il faut une série de respirations pour déterminer la saturation du sang en oxygène, et, quand cet effet est obtenu, les mouvements respiratoires cessent pour un assez longtemps : ils reviennent quand cette provision d'oxygène, acquise par plusieurs respirations successives, est épuisée.

Si la dose n'a pas dépassé 0.08 ou 0.09, le chien peut survivre sans respiration artificielle. Alors, peu à peu les mouvements respiratoires reprennent de la force, et, comme il y a toujours un certain degré d'hypothermie, le retour à la sensibilité et à la vie s'accuse par un frisson thermique très marqué. C'est alors qu'on peut bien observer les conditions du frisson thermique : chaque inspiration est accompagnée d'un frisson général, d'un tremblement convulsif de tous les muscles qui contribuent efficacement au réchauffement.

Avec la respiration artificielle les doses de chloralose qu'on peut injecter sans amener la mort du cœur, sont vraiment énormes, et je ne saurais la préciser, car alors il faut injecter des quantités de liquide assez grandes pour qu'elles deviennent par elles-mêmes une cause de mort.

Dose mortelle chez les divers animaux. Toxicité comparée.

La dose mortelle sur le chien en injection intraveineuse, si la respiration artificielle n'est pas faite, est voisine de 0.10; mais, par ingestion stomacale, les chiffres sont tout différents (1).

Voici un tableau indiquant le résumé de nos expériences.

Chiens.

Injection stomacale.

0.77	gr.	Mort.	
0.67	gr.	»	
0.66	gr.	»	
0.61	gr.	Survie.	
0.57	gr.	»	
0.52	gr.	»	
0.50	gr.	»	(5 Expériences.)
0.48	gr.	»	
0.25	gr.	»	(5 Expériences.)

Chats.

Injection stomacale.

1.40	gr.	Mort.
0.55	gr.	»
0.27	gr.	»
0.24	gr.	»
0.17	gr.	»
0.17	gr.	»
0.14	gr.	»
0.10	gr.	Survie.
0.095	gr.	Mort.
0.080	gr.	Survie.
0.078	gr.	Mort.
0.071	gr.	»
0.065	gr.	Survie.
0.055	gr.	»
0.041	gr.	»
0.032	gr.	»

(1) Tous ces chiffres se rapportent à 1 kilogr. d'animal.

Il résulte donc de la comparaison entre le chat et le chien, que la dose mortelle pour le chien est voisine de 0.6, tandis que chez le chat elle est voisine de 0.06; par conséquent dix fois plus faible chez le chat que chez le chien.

Est-ce dû à une différence dans la rapidité de l'absorption? Ce n'est pas probable; car, chez le chien, même par injection intraveineuse, la dose de 0.06 n'est pas mortelle, comme l'indiquent les chiffres suivants.

Chiens.

Injection intraveineuse.

0.018	gr.	Rien d'appréciable.		
0.018	gr.	Effets assez faibles.		
0.025	gr.	»		
0.025	gr.	»		
0.050	gr.	Effets hypnotiques	et anesthésiques.	Survie.
0.050	gr.	»	»	»
0.050	gr.	»	»	»
0.050	gr.	»	»	»
0.065	gr.	»	»	»
0.120	gr.	»	»	»
0.150	gr.	»	»	Mort.
0.360	gr.	»	»	»

Chats

Injection intrapéritonéale.

0.0125	gr.	Effets très marqués.	
0.0120	gr.	»	»
0.0058	gr.	Effets assez marqués.	
0.0045	gr.	Effets très faibles.	

Ainsi la dose active minimum est aussi beaucoup plus faible chez le chat que chez le chien : 0.005 au lieu de 0.02.

Nous avons cherché à voir si pour le chloral on ne constaterait pas une différence analogue entre le chat et le chien. L'un de nous a montré que le chien ne meurt du chloral que quand la dose atteint environ 0.4 ou 0.5 par kilogr. Mais sur le chat, les chiffres sont très différents.

Voici le résultat de quelques expériences.

Chats.

Dose de chloral injectée dans le péritoine.

0.15	gr.	Mort.
0.15	gr.	»
0.135	gr.	Survie.
0.11	gr.	»
0.10	gr.	»

Ainsi le chat est bien plus sensible que le chien, non seulement au chloralose, mais encore au chloral.

Sur les oiseaux, voici les chiffres obtenus (pigeons, poules et canards).

(Les injections intrapéritonéales et les ingestions stomacales n'étant pas sensiblement différentes dans leurs effets immédiats ou éloignés, nous les confondons dans le tableau qui suit.)

Oiseaux.

0.005	gr.	Rien d'appréciable.	Survie.
0.006	gr.	»	»
0.009	gr.	»	»
0.011	gr.	Quelques effets douteux.	»
0.014	gr.	Effets hypnotiques nets.	»
0.015	gr.	»	»
0.017	gr.	»	»
0.018	gr.	»	»
0.019	gr.	»	»
0.023	gr.	»	»
0.030	gr.	Sommeil profond	»
0.032	gr.	»	»
0.033	gr.	»	»
0.036	gr.	»	»
0.038	gr.	»	»
0.042	gr.	»	»
0.050	gr.	(3 Exp.) »	»
0.053	gr.	»	Mort.
0.062	gr.	»	»
0.064	gr.	»	»
0.066	gr.	»	»
0.071	gr.	»	Survie.
0.071	gr.	»	Mort.
0.080	gr.	»	Survie.
0.090	gr.	»	Mort.
0.115	gr.	»	Survie. (?)
0.146	gr.	»	Mort.
0.190	gr.	»	»
0.215	gr.	»	»

On peut donc finalement admettre les chiffres suivants pour les chiens, les chats et les oiseaux.

	CHIENS.		CHATS.	OISEAUX.
	Inj. veineuse.	*Inj. stomacale.*		
Dose active minim.	0.02 gr.	0.15 gr.	0.005 gr.	0.010 gr.
Dose hypnotique	0.05	0.25	0.020	0.015
Dose mortelle	0.12	0.60	0.100	0.050

Le chloralose en solution aqueuse à 8 gr. par litre n'est pas très toxique pour les poissons, qui peuvent dans cette solution vivre plus de 24 heures.

Enfin son action antiseptique est nulle, et il n'entrave pas les fermentations.

Accoutumance, accumulation et élimination.

Sur tous ces points nous n'avons jusqu'à présent pu réunir que des notions assez imparfaites, et, comme, à notre connaissance, il n'a paru, depuis notre mémoire, aucun travail physiologique sur le chloralose, nous sommes forcés de nous en tenir à nos expériences.

Il ne semble pas d'abord qu'il y ait accumulation de la substance toxique dans l'organisme. En effet, si on donne quotidiennement une dose très forte de chloralose à un animal, cette dose ne deviendra pas à la longue de plus en plus offensive, comme c'eût été le cas, s'il y avait eu accumulation.

La principale expérience à l'appui est celle que nous avons faite pendant deux mois sur une chienne Bull jeune, de 8 kilogrs. Tous les jours elle recevait dans ses aliments la dose assez forte de 2 grammes de chloralose, ce qui équivalait à 0.25 par kilogr. Au bout de ce long temps elle n'était pas malade, et son poids n'avait pas diminué. Donc il ne peut être question d'accumulation.

De même un coq de 1980 grammes prit tous les jours, sauf une interruption accidentelle de trois jours, du 23 janvier au 4 février, la dose de 0.1 gr. par kil. et il ne fut pas malade.

Une chienne de 11 kilos prit chaque jour pendant trois jours la forte dose de 5 grammes, soit 0.46 gr. par kilogramme. Cette dose ne la rendit pas malade.

Il n'y a donc pas accumulation, mais il y a quelque accoutumance. En effet, la chienne Kiki, de 8 kilogr, dont nous parlions plus haut, semblait beaucoup moins affectée par le poison que d'autres animaux

non habitués. Alors que les autres chiens, empoisonnés par la même dose, restaient couchés, déséquilibrés et immobiles, notre animal pouvait encore errer dans le laboratoire, et se tenir debout. Il semblait que sa moelle eût pris l'habitude *de se passer du cerveau.* Même, si l'on suspendait 2 ou 3 jours l'ingestion de chloralose, les jours suivants, après avoir pris la dose habituelle, elle paraissait vraiment en ressentir les effets avec plus d'intensité.

A tout prendre, l'expérimentation physiologique, encore qu'assez imparfaite, parle en faveur d'une accoutumance plutôt que d'une accumulation.

Quant à l'élimination, elle se fait sans aucun doute par l'urine, et probablement assez vite, car chez l'homme le chloralose est manifestement diurétique, et cela peu de temps après l'ingestion ; mais nous n'avons aucune preuve pour établir dans quelles conditions elle s'opère, ni sous quelle forme chimique l'organisme l'élimine.

Chloralose dans l'expérimentation physiologique.

Il nous a paru qu'indépendamment de ses effets thérapeutiques, sur lesquels nous reviendrons bientôt, le chloralose avait de précieux avantages dans les recherches de vivisection. Pour notre part, nous nous décidons difficilement à faire de longues et douloureuses expériences avec le curare; car le curare, malgré ses grands avantages, a un inconvénient qui nous paraît des plus graves. Nous ne craignons pas de dire que la souffrance des animaux n'est pas un élément négligeable. Or, s'ils sont curarisés, ils souffrent autant que s'ils étaient non intoxiqués. Comment oser exciter un nerf pendant 4 ou 5 heures de suite, alors qu'on sait fort bien que l'animal vivant en supporte consciemment toute la torture. Nous ne pouvons plus nous décider à faire de vivisections que sur des animaux anesthésiés et nous ne craignons pas de recommander cette humanité à nos élèves.

Le chloral, le chloroforme, et, dans une certaine mesure, la morphine à haute dose ont la propriété d'abolir la douleur; mais la morphine ne peut l'abolir complètement; et, quant au chloral et au chloroforme — celui-là si dangereux chez le chien — les réflexes sont paralysés. Or le plus souvent il s'agit d'étudier tel ou tel réflexe sur le cœur, les vaisseaux, la respiration. Le chloralose, qui abolit la sensibilité à la douleur, n'abolit pas les réflexes; par conséquent son usage est nettement indiqué.

Il ne nécessite pas la respiration artificielle comme le curare, il permet donc de conserver les animaux vivants. Il abolit la douleur, et il laisse la pression artérielle très haute, avec l'intégrité de tous les réflexes vaso-moteurs. De fait il n'a qu'un inconvénient qui vraiment est

minime, c'est de nécessiter l'injection d'une grande quantité de liquide ; car sa solubilité est faible, on ne peut garder longtemps, sans voir des cristaux se former, des solutions contenant plus de 8 grammes par litre. Il faut donc à des chiens de 10 kilogrammes (poids moyen) injecter 100 grammes de liquide. Cet ennui n'est pas bien sérieux, et il est largement compensé par l'innocuité complète de cette injection, qui, malgré la rapidité avec laquelle on la pratiquera, n'entraîne jamais d'accident et peut être faite par les personnes les moins expérimentées. Si l'on ajoute à la solution 7 grammes par litre de chlorure de sodium, on n'altère pas les globules.

Sur les chats, que l'on est forcé toujours de chloroformiser, à cause de leurs défenses énergiques, il sera avantageux de donner la substance dans du lait (0.15 de chloralose environ pour un chat de 2 kilogr.). On pourra, une heure après, les manier sans danger, et on les aura à la fois immobilisés et anesthésiés.

Cependant, pour l'anesthésie opératoire, il nous semble que le chloral associé à la morphine est la méthode de choix, car l'immobilité est plus complète, et, en faisant, comme nous l'avons indiqué, l'injection dans le péritoine, on évite tout traumatisme autre que l'opération elle même. Mais, pour toute étude qui nécessite la conservation des réflexes ; en un mot, pour toute les expériences qu'on faisait jadis avec le curare, le chloralose nous paraît absolument préférable.

Effets du chloralose chez l'homme.

Après avoir constaté les effets du chloralose sur les animaux, nous avons été amenés à l'essayer sur nous mêmes, et nous avons vite reconnu que son pouvoir hypnotique était remarquable, et cela à des doses bien inférieures aux doses qui paraissent avoir quelque effet sur les animaux. Aussi bien une dose de 0.2 sur un homme de 70 kilogr. ne représente que 0.003, ce qui est bien au-dessous des doses actives minima, même chez les chats, si sensibles cependant.

Le sommeil est complet, et sans rêves. Tout à fait au début, le chloralose paraît, avant de provoquer le sommeil amener une sorte d'ivresse psychique, plus ou moins analogue à celle de la morphine, du chloral ou même de l'alcool; mais cela est rare, et le plus souvent, c'est le sommeil qui est le premier symptôme.

E. MARAGLIANO, qui a fait une belle étude thérapeutique du chloralose, a constaté qu'il y a alors une congestion de la face, et une dilatation active de tous les vaso-moteurs céphaliques; mais le phénomène même de cette dilatation paraît être transitoire.



Le réveil est facile, et tout aussi subit qu'a été l'invasion du sommeil. Nul sentiment de pesanteur céphalique, nulle sensation de nausée; l'appétit même semble accru. Ni le cœur, ni l'appareil digestif ne sont le moins du monde troublés par le chloralose. La pression artérielle est plus élevée, et l'appétit est stimulé.

Le seul inconvénient, sauf les très rares accidents dont nous allons parler, c'est un peu de tremblement et d'incertitude musculaire. Encore faut il s'observer avec beaucoup de soin pour déceler ces légers troubles, qui échappent le plus souvent aux observateurs peu attentifs.

Toutefois le chloralose a un inconvénient réel que certains médecins, sans grande réflexion, ont exagéré, et cette objection, très peu fondée, leur a suffi pour l'écarter de la thérapeutique.

Nous avons dit, dans l'étude physiologique, que le chloralose, qui engourdit l'action cérébrale, stimule l'action médullaire, à peu près comme la strychnine. Or, chez quelques individus prédisposés, chez les hystériques par exemple, ou chez ceux qui ont, par erreur, pris une dose trop forte, ce strychnisme est assez intense pour effrayer leur entourage. Il y a un état demi convulsif de tous les membres, de la mâchoire et du cou, strychnisme coincidant avec le sommeil du malade qui dort, alors qu'autour de lui on est tenté de le croire terriblement agité.

A vrai dire, jamais cet état de strychnisme n'a eu de conséquence grave. Le soi-disant cas de mort dû au chloralose est absolument controuvé. Il s'agissait d'une femme de 67 ans, asystolique pour une très grave maladie du cœur, si grave que la mort n'était plus qu'une question d'heures. Après avoir pris 0,2 de chloralose, dans la nuit elle mourut. On comprend que le chloralose en est absolument innocent. Une des malades de Landouzy voulut se tuer avec du chloralose. Elle en absorba 4 grammes, fut assez intoxiquée, il est vrai; mais, quoique elle n'ait pas vomi, et par conséquent rejeté quoi que ce soit de ces 4 gr., elle ne mourut pas. Même sa vie ne fut jamais en danger; car il n'y eut pas d'albuminurie; et le cœur conserva constamment toute sa force, sans aucune tendance à la syncope. Féré a donné communément 1 gramme sans accident, et nous avons nous mêmes pris 0,75 plusieurs fois sans en éprouver d'inconvénient.

Ce qu'on regarde bien à tort comme un danger du chloralose, c'est précisément ce qui en fait le principal avantage, à savoir la conservation de l'activité médullaire. Or, tant que la moelle est active, même si elle est surexcitée, nul vrai danger. La respiration et le cœur ne sont pas atteints, et ce ne sont pas quelques soubresauts dans les muscles, quelques insignifiants frémissements musculaires qui peuvent à un médecin instruit faire supposer l'imminence d'un danger quelconque.



Ajoutons que ces accidents sont vraiment fort rares, et qu'ils ne surviennent peut être pas une fois sur mille. Il va de soi que la dose prescrite ne doit pas être trop forte, et que, sauf des cas spéciaux, elle ne doit jamais dépasser 0.50.

Quant aux indications thérapeutiques diverses, nous n'avons pas à les traiter ici; rappelons seulement que, sur l'homme comme les animaux, le chloralose est admirablement supporté par le cœur et par l'estomac, de sorte que dans les maladies du cœur et dans celles des voies digestives accompagnées d'insomnie, le chloralose est nettement indiqué. Il est au contraire contre-indiqué dans les affections spasmodiques et convulsives : dans l'hystérie, il ne doit être prescrit qu'à bon escient.

§ 2. Action physiologique de chloraloses divers, différents du chloralose normal ou chloral-glucose.

Le chloralose étudié jusqu'à présent ici est le chloralose soluble dérivé du glucose. Mais il existe encore, comme nous l'avons vu, d'autres corps homologues.

Le *parachloralose* ou chloralose insoluble, est très peu actif. On ne peut que difficilement l'étudier par des injections; car il faudrait, à cause de sa grande insolubilité, beaucoup de liquide; mais pourtant U. Mosso a fait cette expérience, et il a constaté que le parachloralose n'était pas complètement inactif.

Pour nous, en faisant ingérer à des chats jusque à 2 grammes de parachloralose, nous n'avons pu constater aucun effet appréciable, alors qu'ils sont si sensibles même à une dose dix fois plus faible de chloralose soluble. Nous avons donné à une chienne de 3.5 kil. la dose énorme de 10 grammes de parachloralose; elle ne parut pas s'en ressentir. Pendant 15 jours une petite tanche a vécu dans de l'eau contenant un grand excès de parachloralose, assez pour que l'animal, en nageant, déplaçât les cristaux, qu'il agitait au tour de lui. Une dose dix fois plus faible de chloralose l'eût fait mourir en moins de 24 heures.

L'arabinose donne deux chloraloses qui sont actifs l'un et l'autre. L'*arabino-chloralose* soluble, à la dose de 0.25 gr. par kilo, n'est pas mortel chez le lapin. Il produit un sommeil très calme, avec conservation des réflexes, mais sans l'état de strychnisme, sans les frissons et contractures que produit le gluco-chloralose, quand il est donné à dose non mortelle. Il est donc permis d'espérer qu'il pourra être employé avec avantage chez l'homme.

Le *para-arabino-chloralose* est aussi soluble que le glyco-chloralose; il produit aussi, comme l'arabino-chloralose, un sommeil très calme sans excitabilité strychniforme, seulement il faut une dose double de la dose du gluco-chloralose soit 0.25 gr. sur le lapin. Sur le lapin, la dose mortelle est supérieure et très voisine de 0.5 gr. La pression artérielle est peu modifiée, et les réflexes ne sont pas abolis.

Le *xylo-chloralose* au contraire a des propriétés hypnotiques peu marquées. Il est surtout strychnisant, plus même que le gluco-chloralose, et à plus petite dose, sur le lapin et le cobaye.

Le *galacto-chloralose* est peu actif; il faut des doses considérables 1 gr. par kilo, pour obtenir quelque effet appréciable; il paraît d'ailleurs peu hypnotique et peu strychnisant.

Le *lévulo-chloralose*, dont nous n'avons pu obtenir encore que de petites quantités à l'état de pureté, est aussi actif que le glyco-chloralose, mais le sommeil qu'il provoque paraît être remarquablement calme et ressemblant tout à fait au sommeil produit par l'arabino-chloralose.

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Contribution à l'étude des intoxications alimentaires.

Recherches sur des accidents à caractères botuliniques provoqués par du jambon.

PAR

E. VAN ERMENGEM.

« Die Lehre von der Fleischvergiftung gehört « unstreitig zur den dunkelsten Capiteln der « Pathologie. » (BOLLINGER, *Ueber Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus*, 1861, p. 367.)

Les troubles pathologiques, désignés sous le nom de ***botulisme*** ou d'*allantiasis*, méritent une place à part parmi les accidents déterminés par l'ingestion de certains aliments.

Non seulement, depuis la fin du dernier siècle, ils ont attiré sur eux l'attention des toxicologistes, à cause de leur physionomie si particulière et de leur pathogénie toujours mystérieuse; mais encore, par leur fréquence relative, leur mortalité élevée et les incertitudes de leur prophylaxie, ils n'ont pas cessé de s'imposer aux préoccupations de l'hygiène publique.

Nous avons eu la bonne fortune, récemment, de pouvoir soumettre à des recherches étendues une série de cas qui offraient avec le botulisme classique la plus parfaite ressemblance. Le travail, que nous publions ici, constitue une première contribution à l'étude de cette forme d'accidents alimentaires, qui tend à devenir rare et dont l'étiologie n'a guère été scrutée jusqu'ici à l'aide des moyens d'investigation que la pathologie expérimentale moderne met à notre disposition.



Les résultats, auxquels nous sommes arrivé, engageront peut-être d'autres expérimentateurs à de nouvelles recherches, qui fixeront enfin la nature et les causes d'une des entités morbides, si souvent confondues sous la même dénomination arbitraire d'« *intoxications alimentaires* ».

Notre travail comprendra quatre parties distinctes :

1° Une *étude clinique* des accidents, observés à Ellezelles, et de leurs rapports, au point de vue symptomatique et anatomo-pathologique, avec le botulisme, certaines formes d'ichtyosisme, etc.;

2° une *étude toxicologique* des phénomènes d'empoisonnement provoqués chez les animaux par les produits alimentaires, qui ont causé les accidents;

3° une *étude bactériologique* d'un microbe nouveau, isolé de ces produits et du cadavre d'une des victimes, microbe dont nous établirons le rôle étiologique dans le botulisme;

4° une *étude des effets physiologiques de la toxine* élaborée par ce microbe.

Ces dernières recherches ont été entreprises, en partie, au moyen d'une toxine retirée par M. le prof. BRIEGER de nos cultures, à l'aide de méthodes d'isolement nouvelles.

Le savant chimiste de Berlin publiera prochainement, avec son assistant, M. le Dr KEMPNER, dans le *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten*, une note sur les propriétés chimiques et le mode de préparation de la toxine en question.

PREMIÈRE PARTIE.

Étude clinique des accidents d'Ellezelles et rapports de ces accidents avec le botulisme, etc.

Vers la fin de l'année dernière (14 déc. 1895), une étrange maladie éclatait dans un village du Hainaut, à Ellezelles, parmi les membres d'une société de musique qui avaient participé à un repas de funérailles.

Atteints presque tous à des degrés divers, ils présentaient des troubles visuels : ptosis, mydriase, diplopie, paralysie de l'accommodation, accompagnés de faiblesse musculaire générale, de sécheresse et de rougeur des muqueuses bucco-pharyngées, de dysphagie, de constipation, etc., qui durèrent plusieurs semaines. — Trois malades succombèrent au bout de quelques jours; une dizaine au moins se trouvèrent en danger de mort.

Les médecins d'Ellezelles attribuèrent ces accidents à un empoisonnement provoqué par l'ingestion d'une viande gâtée.

En effet, tous les musiciens, devenus malades, avaient mangé, vers la fin du banquet, une ou plusieurs portions de jambon crû auquel on avait trouvé mauvais goût; aucun de ceux qui avaient laissé d'en prendre n'avait été indisposé. De plus, dans l'intervalle compris entre le jour du dîner et le moment où de graves accidents appellèrent l'attention sur le rôle néfaste que ce jambon y aurait joué, diverses personnes prirent encore de cette viande; elles furent frappées à leur tour des mêmes troubles morbides.

Une enquête judiciaire fût ouverte sur l'origine du jambon suspect et les causes de ses dangereuses propriétés; le parquet ordonna l'expertise chimique et l'autopsie de deux victimes.

Nous pûmes nous procurer un petit morceau de la viande incriminée, les restants d'un deuxième jambon, provenant du même porc, et quelques organes d'un des sujets autopsiés. — Nos honorables confrères d'Ellezelles, MM. les Drs André et Nouille mirent à notre disposition des urines émises par deux malades gravement atteints et nous fournirent des renseignements cliniques détaillés. Enfin, M. le Dr Schrevens, médecin-légiste du parquet, nous a communiqué les protocoles de ses autopsies.

Grâce à ces matériaux divers, nous avons pu entreprendre l'étude approfondie des accidents d'Ellezelles, étude dont les premiers résultats ont déjà fait l'objet d'une communication préliminaire à la Société de médecine de Gand, dans sa séance du 4 Mars 1896 (1).

I. Symptomalogie générale des accidents d'Ellezelles (2).

Les personnes décédées et celles, qui ont été gravement malades, avaient mangé environ 200 grammes du jambon suspect, plutôt des parties musculaires que du lard.

Elles ont été prises des premiers symptômes assez tardivement, vingt à vingt-quatre heures, et même quelques unes trente-huit heures seulement après le repas. Trois malades de cette catégorie, cependant, se sont sentis dérangés plus

(1) Cf. *Recherches sur des empoisonnements produits à Ellezelles (Hainaut) par du jambon*, etc.; Ann. de la Soc. de méd. de Gand, vol. LXXV, 1896, et : *Ueber Fälle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus;* Centralbl. f. Bakt., vol. XIX, p. 442.

(2) La description clinique que nous donnons ici est entièrement basée sur les observations qui nous ont été fournies par les médecins traitants. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer personnellement les malades.



tôt; presqu'au sortir de table ils ont eu des symptômes d'indigestion : nausées, vomissements, coliques, etc.

La plupart ont ressenti, le lendemain ou le surlendemain, des douleurs épigastriques, puis ont eu des vomissements abondants, d'abord alimentaires, ensuite bilieux et renfermant parfois des matières noirâtres, gluantes.

Ils n'ont pas présenté de selles diarrhéiques; au contraire, une constipation opiniâtre s'est établie chez eux d'emblée et a nécessité, par la suite, l'usage d'énergiques purgatifs pour la combattre. Les premières selles spontanées ou provoquées étaient généralement noires, gluantes.

Deux malades, sérieusement atteints, ont eu, toutefois, plusieurs évacuations liquides, dans les deux premiers jours.

A mesure que les symptômes gastriques s'accusaient, trente-six à quarante heures après l'ingestion du jambon, des troubles de la vue ont fait apparition. — Les malades se plaignaient de voir trouble, comme au travers d'un brouillard; bientôt ils ne purent plus reconnaître les personnes de leur entourage et les objets rapprochés leur paraissaient absolument indistincts. En même temps il existait chez presque tous une diplopie binoculaire plus ou moins prononcée.

A côté de ces troubles, il y avait, en outre, de la dilatation des pupilles très considérable le plus souvent, avec inactivité complète des muscles iridiens aux excitations lumineuses; une chute plus ou moins complète des paupières supérieures et une fixité singulière du regard, due à l'immobilité des globes oculaires.

Enfin, dans deux ou trois cas, les yeux étaient larmoyants, brillants et les conjonctives injectées.

Les malades souffraient d'une soif ardente et d'une sensation de constriction, d'étranglement à la gorge. Des difficultés de déglutition, parfois excessives, rendaient l'ingestion des liquides et surtout des solides très laborieuse, même totalement impossible, en provoquant, à la moindre tentative, des accès de suffocation menaçants.

Les muqueuses du nez, de la cavité buccale et du pharynx étaient très rouges et leurs sécrétions profondément modifiées. *La plupart des malades, gravement atteints, ont été fort incommodés par des mucosités grisâtres, épaisses, qui s'accumulaient dans l'arrière-gorge et amenaient des crises de toux et de dyspnée des plus pénibles. Ils n'avaient ni trêve, ni repos avant qu'on ne les eût enlevées avec un pinceau.* — Chez d'autres, les secrétions salivaires paraissaient complètement taries, les muqueuses étaient sèches et luisantes.

La voix était généralement sourde et parfois l'aphonie complète, l'élocution souvent embarrassée, hésitante : « le malade parle comme si sa langue était à demi-paralysée. » Les sens du goût et de l'ouïe

étaient obtus ou même abolis. Quelques malades eurent des accès de toux rauque, croupale.

Acuité visuelle normale, champ visuel normal, il n'y a ni rétrécissement, ni scotome, ni hémianopsie. Pas de dyschromatopsie ; à l'ophtalmoscope : pas de lésions de neuro-rétinite.

Malgré cette situation grave, les fonctions circulatoires et respiratoires ne parurent guère altérées. Le pouls n'a pas dépassé 90, la température ne s'est pas élevée au-dessus de la normale, la respiration est restée calme.

Dans les cas mortels seulement, il y eut des troubles graves de l'innervation cardiaque, des phénomènes bulbaires : tendance à la syncope, accès de dyspnée, faiblesse et irrégularité du pouls, etc. qui ont précédé la mort de quelques heures.

Les fonctions intellectuelles, de même que la sensibilité générale, sont restées intactes ; elles n'ont été atteintes à aucun moment. Un état soporeux ou un peu de sous-délire a été constaté aux dernières phases de la maladie chez ceux qui ont succombé. Bon nombre ont eu de l'insomnie rebelle dans les premiers jours.

Enfin, il n'est pas survenu de troubles prononcés de la motricité des membres ni du tronc, pas d'atrophies d'aucun groupe musculaire ni de paralysie proprement dite des muscles locomoteurs ; mais tous les malades gravement atteints se sont plaints d'une fatigue extrême survenant après quelques mouvements, d'une parésie musculaire générale se traduisant par un état de faiblesse très prononcée ; la perte de leurs forces a été telle que la plupart ont gardé le lit des semaines durant.

La marche de l'affection, si bien caractérisée, que nous venons de décrire, a été essentiellement lente chez les malades qui ont guéri. — Ce n'est qu'après deux à trois semaines que les troubles ophtalmoplégiques ont commencé à s'amender : la pupille s'est retrécie de moitié ; la vue des objets rapprochés est devenue de plus en plus distincte ; les paupières supérieures, à demi-paralysées, se sont relevées mieux et la diplopie ne s'est plus manifestée que lorsque les malades regardaient des deux yeux, en dedans ou en dehors. Mais la paralysie de l'accommodation a persisté longtemps encore après la disparition des autres symptômes ; certains malades ne pouvaient lire le journal sans lunettes cinq mois après le début des accidents et d'autres n'ont récupéré leur vision normale que six à huit mois plus tard.

La dysphagie, la sensation de constriction de la gorge, les altérations secrétoires ont également cédé peu à peu. Les muqueuses du nez, du pharynx sont restées longtemps enflammées, fort sèches et rouges.

La constipation, aussi, a duré des semaines et exigé un traitement énergique. On a constaté, chez quelques malades, que les premières selles étaient presque blanches, comme crayeuses. La dysurie a été fréquente et a nécessité l'emploi journalier du cathéter pendant une dizaine de jours.

Enfin, les sujets le plus gravement atteints n'ont repris leurs forces et leur embonpoint qu'après plusieurs mois de convalescence.

A côté de ces cas graves, dont trois se sont terminés par la mort en 4 à 5 jours, une dizaine de personnes, parmi les trente-quatre musiciens qui avaient dîné ensemble le 14 décembre, ne présentèrent que des *symptômes atténués :* un peu d'enrouement, une sensation de sécheresse et de constriction à l'arrière-gorge, de la dilatation des pupilles et de la faiblesse de la vue. En même temps, elles ressentirent de la gêne de la déglutition pour les aliments solides et restèrent fortement constipées.

Ces personnes n'ont pas dû s'aliter, mais se sont trouvées faibles et peu aptes au travail encore trois semaines après le repas fatal.

Dans cette catégorie de cas de moyenne gravité, il faut ranger les personnes qui avaient mangé très modérément du jambon, gras et maigre mêlés, une petite tranche de 60 à 70 grammes environ; celles qui jouissaient d'une force de constitution exceptionnelle, et celles, enfin, qui ont été prises d'indigestion peu d'heures après le repas.

Un bon tiers des membres de la société de musique a échappé à tout accident. — Ceux-ci n'avaient pris que du lard, la partie grasse du jambon incriminé, ou une quantité très minime de maigre. Quelques uns, cependant, en avaient consommé une assez forte portion et ont été quittes pour une diarrhée plus ou moins abondante ou ont vomi leur dîner au sortir de table. Ils avaient, d'ailleurs, usé largement de vins, de spiritueux, etc. et se trouvaient en état d'ébriété manifeste.

On cite, en outre, six ou sept musiciens, parmi les plus âgés et les plus robustes, qui seraient restés absolument indemnes, bien qu'ils n'aient eu ni vomissements, ni purgation les premiers jours.

J'ai reproduit, dans un appendice, la relation clinique abrégée des divers cas, traités par MM. les Drs André et Nouille.

II. Lésions macroscopiques constatées sur les cadavres de deux victimes.

Pour compléter cette étude clinique je joins ici un résumé des protocoles des deux autopsies médico-légales faites par M. le Dr Schrevens.

« 1. *D. A.* 15 *ans.* — Décédé dans la nuit du 19 au 20 décembre. Autopsié le 21.
« Rigidité cadavérique prononcée; pas de taches verdâtres a l'abdomen.

« Méninges légèrement injectées; pulpe cérébrale manifestement ramollie. Épan-
« chement assez abondant d'un liquide séro-sanguin dans la plèvre gauche; poumon
« emphysémateux; dans le poumon droit petit foyer tuberculeux. Pas d'ecchymoses
« sous le feuillet viscéral des plèvres, ni du péricarde.

« Foie volumineux, rate et reins semblent aussi augmentés de volume et moins
« consistants. Vessie pleine d'urines; gros intestin dilaté par des matières fécales.

« Les parois de l'estomac sont amincies vers la petite courbure, la muqueuse est
« brunâtre et a perdu considérablement de sa résistance au point que cette paroi se
« déchire sous le moindre effort appréciable. Nous trouvons dans les matières qui
« s'en échappent des morceaux de viande et de pommes de terre non digérées. »

« 2. *H. J.* 19 *ans.* — Décédé le 19 décembre à 9 heures du matin. Autopsié le
« 21 décembre dans la matinée.

« Lividités cadavériques; la décomposition n'est pas avancée.

« Larges adhérences pleurales anciennes à gauche et poumon considérablement réduit,
« surtout dans sa partie supérieure; poumon droit plaques emphysémateuses. Pas de
« taches ecchymotiques sous-pleurales, ni sous-péricardiques.

« Cœur semble flasque, aminci; dans les cavités un peu de sang noir et fluide.
« Foie très volumineux, sans altération apparente. Rate hypertrophiée et ramollie. Reins
« sensiblements augmentés de volume. Vessie pleine. Gros intestin distendu par ma-
« tières fécales.

« Parois stomacales ramollies, se déchirant à la moindre traction, laissant échapper
« des matières alimentaires imparfaitement digérées : pommes de terre, viande. Muqueuse,
« à la petite courbure, injectée, brunâtre et profondément altérée. »

Quelques organes de l'un de ces sujets, de H. J., nous sont parvenus le 27 décembre, au matin, *soit, malheureusement, sept jours pleins après décès.*

Nous les avons soumis immédiatement à un examen macroscopique en vue de rechercher de plus près leurs altérations les plus importantes.

Il va sans dire que, dans cet examen, nous avions à tenir largement compte des modifications cadavériques inévitables. *Nous devons, toutefois, reconnaître que la plupart des organes étaient peu altérés, en apparence, du moins, par les processus putréfactifs. L'odeur qui s'en dégageait n'était nullement putride et, bien qu'aucune précaution spéciale n'avait été prise pour assurer leur bonne conservation, l'examen microscopique et la culture montrèrent que les parenchymes du foie, de la rate et du rein étaient exceptionnellement pauvres en microbes cadavériques.*

C'est un fait connu depuis longtemps que les cadavres des personnes ayant succombé à certains empoisonnements d'origine alimentaire, tels que le botulisme, se décomposent tardivement. Nous aurons à rechercher par la suite pourquoi, dans ces cas, les milieux organiques semblent moins aptes à servir de terrain de culture aux espèces saprogènes vulgaires.

L'examen des principaux organes a révélé l'existence de lésions graves, confirmées d'ailleurs par l'étude histologique.

Le *rein gauche* (9,5 : 6 : 3) avait une coloration violacée foncée. Il se décortique facilement et, sur la coupe, il montre les caractères manifestes d'une hyperémie veineuse très prononcée. La région médullaire et les pyramides ne se distinguent guère de la région corticale.

Fragment du bord inférieur du foie : le tissu est mou, de coloration jaunâtre, argileuse et parait atteint de dégénérescence graisseuse avancée. Les canalicules biliaires sont dilatés.

Fragment de la base d'un poumon : hypostase veineuse avec noyaux d'hépatisation rouge.

Cœur entier : le muscle cardiaque est décoloré et atteint de dégénérescence graisseuse évidente.

Estomac : les parois sont injectées, vascularisées, couvertes à l'intérieur d'un enduit brunâtre, assez adhérent, à réaction acide faible. Vers le pylore, traînées brunâtres étendues et taches ecchymotiques noires. Musculeuse à nu par places, très ramollie.

Intestin grêle et gros intestin : congestion veineuse et petites ecchymoses.

Cerveau, fragment du lobe frontal : dans la substance médullaire, sur de nombreuses coupes, petits ilots hémorragiques manifestes.

III. Lésions histologiques des principaux organes de H. L.

Nous avons tenu à soumettre les organes, qui nous ont paru les mieux conservés, à un examen histologique, malgré les causes d'erreur auxquelles l'interprétation de leurs altérations pouvait exposer. Nous ne pouvions laisser échapper complètement l'occasion rare, qui nous était offerte, de rechercher les lésions structurales dans une affection offrant de nombreuses ressemblances avec le botulisme.

A notre grand regret, nous avons dû renoncer à l'étude de l'*estomac*, de l'*intestin*, du *poumon* et du *cerveau*, trop manifestement atteints par des processus de décomposition. Nous nous sommes donc borné à examiner des coupes du foie, du rein et de la rate, et nous ne signalons ici, *avec toutes les réserves que comporte un examen fait dans des conditions peu favorables*, que les modifications d'origine pathologique les plus apparentes et les moins contestables.

1. **Foie.** — Coloration au picro-carmin, à l'hématoxyline, etc. : lésions de dégénération parenchymateuse trouble et graisseuse; noyaux des cellules hépatiques fragmentés; infiltration de leucocytes abondante en divers points, entre les lobules hépatiques. Pigmentation abondante du protoplasme des cellules hépatiques et dilatatations variqueuses des canalicules biliaires, par places, très marquées.

Par la méthode de GRAM, de NICOLLE, de KUEHNE, etc., on ne parvient pas à retrouver, dans la profondeur des tissus, trace de micro-organismes. Dans les régions superficielles quelques bâtonnets courts et gros, d'autres plus longs répandus sans ordre.

Les lésions prononcées du parenchyme hépatique semblent bien d'origine toxique.

2. **Rein.** — Mêmes modes de coloration, etc.

Le tissu rénal ne montre guère d'altérations structurales prononcées, à part la dilatation marquée des vaisseaux capillaires dans la zône moyenne; en certains points, à la périphérie, il existe des foyers hémorragiques, des exsudats fibrineux, sous la capsule de Bowmann, entre les canalicules droits et contournés, etc.

Les cellules secrétoires sont partout altérées; pas de cylindres, pas d'infiltration de leucocytes.

La recherche des microbes, par les méthodes les plus sûres, démontre la présence de très rares bacilles courts, disséminés dans tout l'organe, disposés sans ordre soit dans les vaisseaux sanguins, soit dans les espaces lacunaires. On verra, plus loin, qu'une méthode de recherche plus délicate, la culture, n'a fait retrouver dans le foie et le rein que des espèces cadavériques banales, peu nombreuses.

3. **Rate.** — Mêmes modes d'observation. — Pulpe splénique très développée et riche en éléments cellulaires à granulations pigmentaires. Les follicules sont de petit volume. Pas de lésions des éléments histologiques appréciables. Pas de microbes se colorant par le Gram, le Kuehne, etc.

La culture sur plaque a fourni la preuve de l'existence, dans cet organe, d'un bacille anaérobie assez abondant, dont l'étude a été poursuivie de près et dont nous établirons plus loin les rapports avec le botulisme. Il existait, selon toute vraisemblance, *à l'état de spores libres dans la rate*, ce qui explique comment il a pu échapper à l'examen des coupes.

IV. Résultats de l'enquête sur l'origine des jambons, leur mode de salage, etc.

Le porc, qui les a fournis, avait été tué le 2 août à midi. Il était de race indigène, âgé de cinq mois et demi, nourri et engraissé avec des pommes de terre, de la farine, etc. D'après l'abatteur et le propriétaire, cet animal devait être absolument sain, mais le chairs n'ont pas été expertisées, ni estampillées par le vétérinaire de l'endroit.

Dans le ménage du propriétaire de ce porc, on a mangé la viande, à l'état frais, et personne n'en a ressenti la moindre apparence d'indisposition.

Les chairs, destinées à être conservées, ont été mises au saloir, vingt-quatre heures environ après l'abattage. Leur salage, prétend-on, n'aurait rien laissé à désirer. M. l'inspecteur vétérinaire provincial, S. Remy, est disposé à se rallier cette affirmation. Il a eu sous les yeux les restants de la viande non utilisée vers la fin de décembre. Ils étaient encore dans la cuve au moment de sa visite d'inspection à Ellezelles et ils lui ont parus parfaitement conservés.

Ces viandes, ainsi que l'un des jambons, étaient, d'ailleurs, déjà consommées en grande partie avant le 14 décembre, date du repas fatal, et n'avaient pas



occasionné le moindre dérangement. Deux personnes, entre autres, le fils et la fille D... , en avaient encore mangé, *à l'état crû*, le 15 et le 16 décembre sans avoir rien ressenti. Le jambon suspect n'avait pas été entamé avant le 14.

Les jambons et les diverses pièces de viande ont été salés dans la même cuve, le même jour.

Voici les renseignements que M. le D[r] ANDRÉ nous a fournis au sujet du mode de salage et de fumage employés dans le pays : « on « coupe la viande en morceaux d'une livre à un kilogramme; on frotte « énergiquement le sel à surface; les uns y ajoutent du poivre, du fort « vinaigre; d'autres du salpêtre, en été surtout. Au fond du tonneau « on met d'abord un jambon bien frictionné de sel; on remplit les « vides avec des pièces de lard; on met ensuite une rangée de pièces « de lard, puis au-dessus un second jambon et plus haut le restant du « lard. On verse ensuite deux à trois litres d'eau de source dans le « tonneau pour faire de la saumure. On y laisse les jambons pendant « six semaines à trois mois. Quand on les enlève, on les laisse égoutter « pendant huit à quinze jours, jusqu'à ce qu'ils soient bien secs, alors « on les suspend dans une cheminée où l'on fait un feu de bois autant « que possible. Après un mois à cinq semaines ils sont bien fumés. »

Il est bien acquis que le jambon, auquel on attribue les accidents et dont on mangea pour la première fois au diner de la société de musique, était placé au fond du tonneau et plongeait seul dans la saumure. Immédiatement au-dessus se trouvait le second jambon du même porc, séparé seulement par une couche de pièces de lard.

Les deux jambons, lorsqu'ils parurent convenablement salés, ont été suspendus côte à côte dans la cheminée. Mais, celui qui a donné lieu aux accidents, est resté dans la cuve plus longtemps que l'autre. Il a été fumé du 10 octobre à la fin de novembre. L'autre jambon avait été retiré du tonneau un mois plutôt; il est resté dans la cheminée du 13 septembre au 22 octobre.

Tous deux ont ensuite été pendus pendant une quinzaine de jours au grenier, près de la cheminée, dans un endroit sec et conservés enfin dans une cave non humide, propre, bien ventilée.

On a fait observer que les jambons, préparés à la même époque, pendant l'été de 1895, se sont mal conservés, en général, à Ellezelles. Plusieurs ménages ont vu leurs provisions complètement gâtées.

V. Expertise des jambons, État de conservation, caractères extérieurs, etc.

I. JAMBON A. — 1. *Examen macroscopique.* Les restants du jambon, dont on avait pu faire usage impunément, bien qu'il était fourni par le même porc dont provenait le jambon cause des graves accidents du 14 décembre, ont été saisis par M. l'inspecteur REMY, le 26 décembre et transmis à notre laboratoire pour expertise.

Nous l'avons soumis à un examen attentif avec M. REMY le 27. Il pesait environ 3980 grammes et constituait les trois-quarts environ d'un gros jambon de la campagne.

Bien qu'à première vue, cette viande paraissait en bon état de conservation, nous avons pu aisément nous convaincre qu'elle était avariée et, en grande partie, envahie par la putréfaction.

Sur des coupes nombreuses, faites à travers toute l'épaisseur des muscles, on trouve encore aux chairs une belle coloration rosée et une consistance ferme, normale; mais dans les parties entamées et vers la périphérie, elles ont une teinte jaune sale. Près de l'os, à l'extrémité du jambon, les muscles sont rougeâtres et brunâtres, les tissus collants, visqueux. En ces points, la décomposition est des plus manifestes et l'odeur putride.

A l'extérieur, la graisse semble aussi altérée, elle est comme saponifiée. La chair maigre, qui a bel aspect, exhale une odeur rance, assez forte. On constate, en outre, sur la coupe, çà et là des taches rouge foncé, ayant 2 à 3 mm. d'étendue, tranchant sur le fond rosé uniforme. Il y a là des transudations sanguines et *on dirait la chair d'un animal qui a été imparfaitement saigné.*

2. *Examen microscopique et histologique.* Pour nous orienter rapidement sur la teneur en microbes de ce jambon, nous avons fait d'abord des frottis sur lamelle.

En de nombreux points, pris au centre de la masse musculaire non altérée, en apparence, de même que dans le parties périphériques colorées en jaune sale, *absence complète de micro-organismes.*

Les chairs décomposées, près de l'os, sont naturellement envahies par d'innombrables bactéries, parmi lesquelles nous reconnaissons des microcoques volumineux, souvent en tétrades, de petits bacilles courts et gros, et d'autres minces, allongés.

Là, où la viande présente des taches hémorragiques, l'examen du suc sur couvre-objet ne montre pas de microbes.

Des fragments de tissu musculaire et adipeux ont été mis à durcir dans de l'alcool absolu et dans la liqueur de FLEMMING, puis débités en coupes minces, après enrobage. Les colorations habituelles au picro-carmin, hématoxyline, safranine, etc., ont été essayées. Pour la recherche des microbes nous avons eu recours de préférence au bleu phéniqué de KUEHNE et à la solution d'EHRLICH à chaud.

Les tissus, sains d'aspect, n'ont pas permis de découvrir l'existence d'altérations particulières. Les fibres offrent les mêmes caractères qu'elles ont quand on les emprunte à un jambon bien conservé.

Les points, où il existait des taches ecchymotiques, n'ont pas non plus présenté des lésions appréciables, à part la présence de fines granulations rouge-brun, accumulées entre les fibres musculaires, d'ailleurs normales, et de rares hématies déformées et confondues entre elles. — Aucune lésion vasculaire apparente. Absence complète de micro-organismes en ces régions.

Dans les parties, envahies par la putréfaction, les tissus musculaire et conjonctif sont très modifiés. La striation des fibres est à peine apparente, les faisceaux sont déchiquetés, rompus et fissurés, transformés en masses irrégulières et comme partiellement digérés. Les microbes de forme bacillaire, courte et allongée, y abondent entre les fibres et dans les espaces intermusculaires.

La culture, comme on le verra par la suite, n'a fourni que des espèces de putréfaction banales : *B. Coli*, *Proteus*, *Sarcine blanche*, etc.

II. JAMBON B. — Les restants du deuxième jambon, entamé la première fois le 14 décembre et auquel on attribue les accidents d'Ellezelles, avaient été employés, en grande partie, pour l'expertise chimique, ordonnée par le parquet.

Un petit fragment, pesant environ 320 grammes, fut mis à notre disposition. C'était un bloc formé en grande partie par la tête du fémur, du volume de deux poings, et comprenant 180 grammes de chairs : graisse et muscles.

1. *Examen macroscopique.* La viande en question n'a pas d'odeur de décomposition, mais un *relent très prononcé de beurre gâté, une odeur rance, butyrique pénétrante. Le tissu musculaire est rose pâle et présente la teinte d'une chair fortement macérée, ayant séjourné longtemps dans de l'eau, de la saumure. Les tissus sont mous, se déchirent assez facilement, sans être cependant ni collants, ni visqueux.* — Il n'y a de trace nulle part, ni près de l'os, ni dans les parties périphériques de décomposition putride.

Le lard est consistant, blanc-rosé et n'offre rien d'anormal à part la même odeur forte de beurre rance.

Nous n'avons pas trouvé dans les chairs de ce jambon les taches rougeâtres constatées sur l'autre.

A côté des caractères extérieurs, reconnus au jambon B, il importe de noter encore ici les constatations des personnes qui ont vu cette viande à Ellezelles, quelque temps auparavant.

L'aubergiste, qui a vendu le jambon et l'a découpé, déclare n'y avoir rien trouvé d'anormal et assure qu'il n'avait pas d'odeur de décomposition. *Les consommateurs soutiennent presqu'unanimement que la viande avait mauvais goût, mais ils affirment d'autre part que son odeur était bonne.* D'aucuns, afin de pouvoir avaler leur portion, ont dû la recouvrir de moutarde en grande abondance, et malgré cette précaution ils avouent avoir eu encore de la peine à l'avaler. Quelques musiciens, surtout parmi ceux qui n'ont pas été indisposés et n'ont mangé que du gras, n'y ont trouvé aucun goût particulier.

Le rapport de l'expert-chimiste du parquet, constate aussi l'absence de putréfaction apparente du jambon suspect : « la chair du « jambon saisi est de belle apparence, dit ce rapport; elle est ni hu« mide, ni visqueuse, ni décolorée; il ne s'en dégage aucune odeur « putride. On constate seulement en découpant les tranches une plus « grande mollesse. »

2. *Examen microscopique et histologique.* Les préparations nombreuses sur couvre-objet du suc musculaire, pris en différents points, de la graisse, etc. ne font reconnaître la présence que de très rares micro-organismes. *La plupart des préparations, faites avec des tissus situés profondément, n'en montrent aucune trace.* — Sur quelques lamelles préparées avec des fragments pris à la périphérie, on voit des microcoques volumineux, en forme de tétrades ou de sarcines.

La moelle osseuse, étendue sur couvre-objet, paraît privée également de tous microbes.

Les coupes montrent les fibres musculaires décolorées en grande partie, mais encore assez nettement striées. Çà et là elles sont rompues ou présentent des incisures perpendiculaires à la longueur des fibres; en d'autres points les faisceaux sont déformés, transformés en masses hyalines, se colorant mal, à contours irréguliers, bosselés, comme si les fibres étaient partiellement gonflées par un liquide; en d'autres points elles semblent dissoutes, comme rongées. Le tissu adipeux n'offre rien d'anormal.

On ne trouve, dans les tissus, qui n'ont pas été exposés à des contaminations extérieures, ni bacilles, ni microcoques; ils font défaut partout dans les espaces interfibrillaires, le tissu conjonctif interfasciculaire, le tissu adipeux, les vaisseaux sanguins, etc.



Quelques rares microbes, en forme de sarcines et de microcoques, ont été aperçus dans les régions voisines de la surface, dans les interstices fibreux.

Ces résultats négatifs paraîtraient bien justifier cette conclusion que le *jambon suspect n'a nullement servi de milieu de culture, comme l'autre jambon, à des germes microscopiques innombrables.* L'emploi d'une méthode de recherche beaucoup plus sensible est venu prouver combien cette conclusion serait erronée. *Par la culture anaérobie, ainsi qu'on le verra plus loin, il a été démontré que le jambon, mangé le 14 décembre, contenait, au contraire, par places, des microbes extrêmement nombreux, ayant la forme, dans les cultures, de bacilles de grande taille sporulant avec facilité.* — En présence de cette constatation formelle, nous avons repris l'étude microscopique des tissus musculaires et nous avons pu, à l'aide d'un procédé de coloration approprié, retrouver, entre les faisceaux musculaires, *des groupes, des îlôts de petits corpuscules éllipsoïdaux, allongés, très réfringents, résistant aux agents de décoloration et constitués évidemment par des spores libres.* (Cf. Photogramme I.)

3. *Expertise chimique des jambons.* Nous n'avons pas cru devoir soumettre à des recherches approfondies, d'ordre chimique, la quantité très limitée de jambon suspect dont nous pouvions disposer.

L'expertise de M. Belière, qui s'est principalement proposé de rechercher les ptomaïnes, pouvait combler en partie cette lacune.

Au surplus, avant d'essayer d'isoler les substances toxiques que cette viande pouvait contenir, nous désirions, par des expériences instituées sur les animaux, mettre en évidence et contrôler les propriétés toxiques dont elle était douée pour l'homme.

Nous nous sommes donc borné à quelques essais sommaires en vue de reconnaître la nature probable du poison en question et son origine microbienne. Il nous a été très aisé, par la suite, lorsque l'agent toxicogène nous était connu, d'obtenir en quantité illimitée des matières alimentaires jouissant de la même toxicité que le jambon et se prêtant mieux aux recherches chimiques les plus complètes et les plus approfondies.

On trouvera, dans la II[e] partie de ce mémoire, *des expériences qui démontrent péremptoirement que l'emploi des méthodes usuelles pour l'extraction des ptomaïnes, ne permet guère de retirer de la viande suspecte, en quantité appréciable, des substances douées d'une toxicité spéciale.* Aucun des procédés généralement employés, y compris celui de Brieger, n'a fourni, en tout cas, des produits alcaloïdiques dont l'action sur les animaux est comparable à celle du jambon lui-même.

Nous nous contentons de résumer ici les résultats de quelques essais institués en vue de rechercher si les viandes, qui nous étaient soumises,



présentaient les *caractères objectifs de la putréfaction.* Nous avons eu recours, dans ce but, à une expertise spéciale, très usitée en Allemagne, qui permet de s'assurer, par des réactions chimiques très simples, de l'état de conservation, de fraîcheur relatives d'une viande et, entre autres, de l'absence de processus putréfactifs caractérisés.

Les essais, prescrits par EBER (1), ont été pratiqués sur plusieurs échantillons des deux jambons; ils ont donné les résultats résumés dans le tableau I.

TABLEAU I.

	RÉACTION AU PAPIER DE TOURNESOL	RÉACTION PAR HCl	RÉACTION PAR ACÉT. Pb.
Jambon A.			
Chair saine, rose.	Neutre.	Nuage très léger non persistant.	Négative.
Chair colorée en jaune brun.	Faiblement alcaline.	Nuage un peu grisâtre persistant.	Faible.
Chair rouge vif, collante, près de l'os.	Alcaline.	Nuage assez épais persistant.	Marquée.
Graisse.	Alcaline.	Nuage assez épais.	Négative.
Jambon B.			
Chair rosée.	Faiblement acide.	Nuage très léger qui disparaît vite.	Négative.
Chair à périphérie.	Acide.	Id.	Id.
Chair près de l'os.	Neutre.	Id.	Id.
Graisse.	Faiblement acide.	Id.	Id.

Un macéré, fait avec des fragments de tissu musculaire, pris en divers points, dans le jambon A, a donné la réaction de BAEYER, caractéristique de l'indol. Le macéré du jambon B, au contraire, a toujours fourni des résultats négatifs quand on l'additionnait de nitrite de potasse (0,05 o/o) et d'acide sulfurique concentré.

(1) *Instruction zur Untersuchung animaler Nahrungsmittel auf Fäulniss.*

Avant de passer à la 2me partie de cette étude clinique, nous tenons à résumer, en quelques brèves conclusions, les principaux faits mis en lumière par l'enquête, à laquelle nous nous sommes livré, au sujet des circonstances dans lesquelles se sont produits les accidents d'Ellezelles.

1. La viande du porc, qui a fourni le jambon incriminé, a pu être mangée en grande partie à l'état frais et après avoir été salée, sans occasionner le moindre accident. Il semble bien résulter de ce fait que l'animal en question n'était pas atteint, au moment de l'abattage, d'une maladie transmissible à l'homme. Les deux jambons de ce même porc se sont montrés, d'ailleurs, absolument différents quant aux effets produits par leur ingestion.

2. L'un, placé au fond du tonneau et soustrait à l'action de l'air par la saumure, dans laquelle il plongeait, a donné lieu à des accidents graves. Il n'était pas envahi par un processus de décomposition putride, mais profondément altéré par l'envahissement de microbes anaérobies.

3. Le second jambon a pu être ingéré sans produire de dérangement, bien qu'il était en grande partie dans un état de putréfaction avancée.

4. Il semble établi que toutes les parties du jambon nuisible n'étaient pas dans le même état. Ainsi, il est acquis que le lard, notamment, a été mangé presqu'impunément, tandis que la chair maigre a provoqué des accidents sérieux, même chez un malade qui n'en avait pris qu'une petite tranche « de largeur de quatre doigts ».

5. Un rapport évident existe entre la gravité des accidents et la quantité de jambon consommé, dans la plupart des cas. Les personnes décédées ou gravement atteintes en avaient ingéré une forte portion, évaluée à 200 grammes, au moins. Les autres, une tranche de 60 à 70 grammes.

VI. Étude comparée des accidents provoqués à Ellezelles par du jambon et des accidents du même genre dus à des matières alimentaires diverses.

Il serait difficile de méconnaître les analogies frappantes qui existent entre les troubles morbides observés à Ellezelles et les phénomènes pathologiques, d'origine alimentaire, connus depuis le commencement de ce siècle sous le nom *botulisme* ou d'*allantiasis*.

Sous ce nom, on a désigné, pendant longtemps, une forme particulière d'accidents fréquemment observés après l'usage de certaines espèces

de saucisses ou boudins, fabriqués surtout dans la Souabe wurtembourgeoise et dans les districts avoisinants de Bade et de Bavière. Mais, on a été amené bientôt à reconnaître que d'autres produits alimentaires, tels que du *jambon*, des *pâtés de gibier*, des *conserves de viande* et même du *poisson*, pouvaient occasionner des accidents ayant une expression symptomatique en tout semblable.

Il existe, cependant, entre ces troubles morbides et ceux dont nous nous occupons dans cette étude, quelques dissemblances, peu nombreuses à la vérité, qui nous paraissent mériter d'être mises en relief.

Mais, avant de rechercher les analogies et les différences qu'ils présentent avec le botulisme typique, il convient d'écarter certaines idées erronées qui ont cours sur cette question et qui, en perpétuant des confusions, contribuent singulièrement à l'embrouiller.

Étendant outre mesure l'acception primitive du mot, nombre d'auteurs récents (1), en France et en Belgique, vont jusqu'à ***refuser toute spécificité aux phénomènes pathologiques qu'ils rangent sous la rubrique du botulisme.***

Tous les accidents dûs à l'ingestion de viandes, quelle que soit l'origine de ces viandes, leur état de conservation et leur mode de préparation, qu'elles soient fraîches, crues, cuites ou conservées, appartiennent, d'après eux, au botulisme. Sans tenir compte de la diversité des symptômes et des lésions, des circonstances étiologiques qui ont présidé à leur éclosion, ils arrivent ainsi à grouper ensemble des entités morbides absolument différentes en se basant uniquement sur le genre, la nature des matières alimentaires qui les ont provoqués.

Le botulisme comprendrait donc des troubles morbides se traduisant tantôt par les symptômes nerveux, opthalmoplégiques si curieux, dont les accidents d'Ellezelles nous ont offert un exemple, tantôt par des manifestations banales de gastro-entérite. De même, à l'*ichtyosisme* correspondraient de simples dérangements des voies digestives sans gra-

(1) Cf. POLIN et LABIT : *Étude sur les empoisonnements alimentaires*, 1890. — BLANCHARD : *Transactions of the VII Intern. Congress of Hygiene*, vol. III, p. 127. — DROUINEAU : *Essai critique sur les intoxications alimentaires*. Thèse de Lyon, 1893. — FIQUET : *Étude sur les intoxications alimentaires d'origine carnée*, 1894. — CROCQ : *Bull. acad. de médecine de Belgique*, 1895. — La plupart de ces auteurs rangent, cependant, dans des groupes distincts les états morbides dûs à des viandes provenant d'animaux atteints de *charbon*, de *trichinose*, etc. et ceux occasionnés par la chair de certains poissons, etc. dont les organes contiennent *intra vitam* des principes toxiques, comparables aux venins, et résultant de l'activité physiologique des tissus. A ce dernier groupe, on pourrait attribuer le nom de *signatère*, proposé par BLANCHARD.



vité, des accidents cholériformes des plus sérieux et enfin des phénomènes botuliniques parfaitement caractérisés; on range encore côte à côte, sous la rubrique de *mytilisme*, les accidents formidables de Wilhelmshaven et l'inoffensive éruption d'urticaire, si fréquente, que provoquent les moules.

De pareilles confusions, en désaccord avec l'état actuel de la science, ont été très préjudiciables au progrès de la question. Elles expliquent le désarroi qui règne encore dans la prophylaxie des diverses formes d'accidents dùs à l'alimentation.

Il est bien établi, cependant, que des matières alimentaires d'origine très diverses peuvent provoquer des troubles à caractères botuliniques. Il est évident, dès lors, que ce n'est pas le substratum, le milieu organique, pas plus que la nature de l'aliment, qu'il faut mettre en ligne de compte pour classer les diverses formes d'accidents alimentaires, mais bien les altérations spéciales dont il a été le siège.

Laissant de côté le sens restreint, étymologique du mot, nous croyons qu'il faut rattacher au botulisme tous les phénomènes pathologiques produits par l'ingestion de n'importe quelle espèce de matière animale ou végétale, *du moment où ces phénomènes offrent la physionomie clinique spéciale, parfaitement diagnosticable, d'ailleurs, des accidents connus depuis longtemps en Allemagne sous le nom de « Wurstvergiftgung »*.

MÜLLER (1) avait déjà insisté, en 1870, sur la diversité des accidents causés par les saucisses et proposé de les classer d'après leurs affinités cliniques propres. Il distinguait les cas où le « poison des saucisses » peut seul être incriminé et auxquels la dénomination de botulisme devrait être réservée, selon lui, de ceux où il s'agit d'une intoxication par des produits de putréfaction. Dans un troisième groupe, il plaçait les troubles mixtes, dùs à la fois à l'agent morbide du botulisme et au poison putride. Enfin, dans un quatrième, les accidents déterminés par des matières provenant d'animaux malades.

Cette classification nous paraît encore justifiée aujourd'hui non seulement pour les accidents dùs aux saucisses, mais encore pour ceux causés par les aliments d'origine carnée, en général.

En tout cas, il faut distinguer nettement du botulisme, les états pathologiques consistant uniquement en manifestations gastro-intestinales, dont l'intensité varie beaucoup, qui simulent une attaque de choléra, d'autrefois une fièvre typhoïde et le plus souvent n'ont que l'apparence d'un catarrhe gastro-intestinal. Dans cette catégorie d'accidents les troubles nerveux visuels, la dysphagie, les altérations sécrétoires, etc. font constamment défaut.

(1) *Das Wurstgift*; Deutsche Klinik, 1869 et 1870.



Cette forme résulte, dans le plus grand nombre des cas, de l'usage d'une viande provenant d'un animal, atteint d'un de processus septicémique d'origine puerpérale, traumatique, ou d'une affection ayant les caractères d'une entérite, d'une pneumo-entérite. Il s'agit bien alors, comme nous l'avons montré ailleurs (1), d'une infection par un microbe très voisin du *Bacillus enteritidis* de GÄRTNER. Ce micro-organisme, ou du moins une de ses variétés, se confondrait, d'après nous, avec les bacilles trouvés par POELS et NOLEN (2), JOHNE (3), FISCHER (4), HOLST (5), FLÜGGE-KÄNSCHE (6), plus récemment par SILBERSCHMIDT (7) et enfin par nous-même dans des viandes d'animaux malades ou dans les organes de sujets mortellement atteints après en avoir ingéré.

L'entérite infectieuse en question, d'origine alimentaire, n'a rien de commun avec le botulisme. Elle est bien moins grave, beaucoup plus fréquente et peut être combattue efficacement par des mesures de police vétérinaire.

Des dérangements gastro-intestinaux plus ou moins sérieux peuvent encore être occasionnés par des aliments putréfiés; souvent on les a désignés sous le nom de botulisme. — Dans les cas exceptionnels où l'homme civilisé, surmontant la répugnance instinctive que les substances putrides lui inspirent, parvient à en ingérer une quantité suffisante pour que des accidents s'en suivent, on voit survenir des phénomènes bien différents du botulisme. Ce sont alors, encore une fois, des troubles gastro-intestinaux, souvent accompagnés de manifestations adynamiques, typhoïdes (8).

---

(1) VAN ERMENGEM : *Recherches sur les empoisonnements produits par de la viande de veau à Moorseele;* Bull. Acad. de Méd. de Belgique, 1892. — *Des intoxications alimentaires*; Ibid., 1895. — *Recherches sur des cas d'accidents alimentaires produits par des saucissons*; Revue d'Hygiène, septembre, 1896.

(2) *Vleeschvergiftingen te Rotterdam ;* Handeling van het Nederland. Natuur- en Geneeskundig Congres., 1894.

(3) *Einundzwanzigster Jahresbericht des Landes-Medizinal-Collegiums über das Medicinalwesen im Kön. Sachsen auf das Jahr* 1889; Leipzig, 1891; et *Bericht über das Veterinärwesen im Kön. Sachsen f. d. Jahr* 1894.

(4) *Ueber einige bemerkungswerthe Befunde bei der Untersuchung choleraverdächtigen Materials*; Deut. med. Wochen., nº 24, 1893.

(5) *Bakt. undersogelser foretagne i anledning of Masseforgiftningen paa Gaustad sindsygeasyl i* 1891; Nord, mag. f. Lägev., nº 9, 1894.

(6) *Zur Breslauer Fleischvergiftung;* Zeit. f. Milch. u. Fleischhygiene, p. 211, 1894, et : *Zur Kenntniss der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen*; Zeitschr. für Hygiene u. Infektionkranskheiten, vol. XXII, 1896.

(7) *Ueber eine Fleischvergiftung*; Correspondenzblatt f. schweizer Aertze, nº 8, 1896.

(8) Cf. HUSEMANN, dans un travail récent (cf. PENSOLT et STINTZING : *Handbuch der speciellen Therapie*; vol. II, pp. 419 et suiv.), distingue cinq formes d'accidents alimentaires



Ces accidents sont provoqués à la fois par des toxines préformées dans les aliments et par la pullulation des microbes saprogènes au sein de l'organisme. Plusieurs de ces espèces vulgaires sont aujourd'hui connues et ont été décrites récemment (1).

Dans certains épidémies déterminées par l'ingestion de viandes fournies par des animaux malades et observées notamment à Andelfingen, à Kloten (2), plus tard à Lille, au camp d'Avord (3), on a constaté des phénomènes visuels rappelant vaguement ceux auxquels le botulisme doit sa physionomie caractéristique. — *Il n'y avait pas de dysphagie, pas de troubles sécrétoires, pas de constipation*; au contraire, les évacuations étaient profuses. Le syndrôme botulinique était donc très incomplet; mais il y avait de la *mydriase, le plus souvent passagère, et parfois de la diplopie peu prononcée.*

S'agit-il, dans ces cas, d'accidents mixtes, où les phénomènes nerveux

---

produits par les viandes : 1. une forme gastro-intestinale ou *zootrophotoxismus gastricus s. intestinalis*, due le plus souvent à des viandes d'animaux malades, atteints de septicémie puerpérale, etc., d'autrefois à des poissons, des crustacés corrompus, etc., et fréquente aussi après l'usage de *lait, fromages* avariés;

2. une forme typhoïde ou *zootrophotoxismus typhoïdes*, qu'il attribue à des viandes provenant d'animaux malades et à laquelle il rapporte les épidémies encore si discutées et si mal connues d'Andelfingen, de Kloten, etc.;

3. une forme atropinique ou *zootrophotoxismus tropeinicus*, correspondant au ptomatropisme de Kobert, qui ne diffère aucunement de l'entité morbide connue depuis longtemps sous le nom de botulisme ou d'allantiasis;

4. une forme paralytique ou *zootrophotoxismus paralyticus*, caractérisée par l'évolution extrême rapide de ses symptômes et sa gravité et qui n'est autre que les manifestations dues à des moules douées de propriétés toxiques spéciales et rencontrées surtout jusqu'ici à Wilhelmshaven, sur la Baltique;

5. enfin, une forme exanthématique ou *zootrophotoxismus exanthematicus*, où il existe un érythème diffus, scarlatiniforme, etc. et qui s'observe après l'usage de moules, huîtres, homards et certains poissons.

Cette classification, toute provisoire, correspond, dans ses grandes lignes, à celle que nous proposons nous-même ici.

(1) Cf. Levy : *Experimentelles und klinisches über Sepsinvergiftgung und ihren Zusammenhang mit Bac. Proteus*; Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., vol. XXXIV, 1894. — Voir aussi Gaffy : *Erkrankungen an infectioser Enteritis in Folge des Genuss ungekochter Milch*; Deut. med. Woch., n° 14, 1893. — Lubbert : *Ueber die Natur der Giftwirkung peptonisirender Bakterien der Milch*; Zeit. f. Hyg. u. Infectionskr., vol. XXI, livr. 1, 1896. — Hambürger : *Bijdrage tot de bacteriologie der vleeschvergiftiging; Bacillus cellulo-formans;* Nederl. tijdschrift v. geneeskunde, nr 6, 1896.

(2) Süter : *Die Fleischvergiftungen in Andelfingen und Kloten*; Hyg. Tagesfragen, VI, 1889.

(3) Polin et Labit. — Loc. cit.



seraient attribuables au même agent pathogène qui produit les ophtalmoplégies pathognomoniques du botulisme ? — Il est difficile, en l'absence de toute recherche étiologique, de se prononcer sur cette question.

Quoiqu'il en soit, plusieurs des formes d'accidents alimentaires, désignées sous le nom de botulisme, ont une physionomie clinique bien différente de l'*entité morbide primitivement connue sous ce nom.*

1. *Accidents botuliniques dûs à des saucisses.* — « Il est diffi« cile, dit HUSEMANN (1), de trouver un pendant au botulisme dans la « pathologie.... Les cas de botulisme vrai ont une expression clinique « tellement particulière et univoque qu'il est impossible de les confondre « avec aucune autre espèce d'intoxication. »

Il ne nous paraît pas inutile de reproduire ici un tableau symptomatologique complet des accidents assez fréquemment observés en Allemagne et en Autriche-Hongrie à la suite de l'ingestion de certaines *saucisses.*

Nous empruntons à la thèse inaugurale du Dr SENCKPIEHL (2), thèse préparée sous la direction de M. le Prof. BRIEGER, la description clinique suivante :

« ..... Les premiers symptômes de la maladie sont habituellement ceux d'une gastro« entérite, bien que parfois ils puissent faire complètement défaut et la maladie débuter « par des troubles visuels et de la faiblesse musculaire ou de la gêne de respiration, « des difficultés de déglutition, qu'on observe par la suite dans la majorité des cas.

« Les malades se plaignent de malaise, de nausées, de douleurs abdominales qui « peuvent prendre le caractère de coliques assez intenses. Le ventre n'est pas ballonné. « Ils ont des vomissements de matières verdâtres, acides et sont constipés. Parfois, il « y a de la diarrhée, laquelle cesse ordinairement vers le deuxième ou le troisième « jour et fait place à une constipation rebelle. L'appétit est conservé, même très ouvert, « mais le malade recherche peu les boissons.

« A ces manifestations s'ajoutent ensuite une sensation de constriction de la gorge « et des difficultés de déglutition, qui peuvent quelquefois rendre impossible l'absorption « de tout aliment, liquide ou solide. Le bouche est très sèche, la langue couverte d'un « enduit blanchâtre, l'haleine fétide et la sécrétion salivaire très réduite. La muqueuse « buccale est tantôt sèche, luisante et présente une coloration rougeâtre diffuse, tantôt « colorée par places. DUMESNIL et NIEDNER ont constaté des manifestations prononcées « du côté des amygdales. Elles sont tuméfiées, couvertes d'un enduit épais, blanchâtre « et présentent des ulcérations superficielles. NIEDNER a même vu des exsudats pseudo« membraneux et des éruptions aphteuses et parle d'ulcères diphtériques, qu'il dit « exister plus souvent qu'on le croit communément.

« La respiration normale, au début, ou un peu accélérée, devient irrégulière dans « la période avancée : il y a de la dyspnée, de l'angoisse précordiale, de l'aphonie et

(1) *Real-Encyclopädie der ges. Heilkunde*; Art. Wurstgift, Vol. XV. 1883.

(2) *Ueber Massenerkrankungen nach Fleischgenuss besonders durch Wurst- und Fischgift*; Inaugural-Dissertation. Berlin, 1887.



« des accès de toux croupale. Les contractions cardiaques sont affaiblies, le pouls est
« mou, lent; il bat 50 à 60 fois par minute; mais, s'il existe un peu de fièvre, il peut
« aller jusque 100. Ordinairement, la fièvre fait défaut. Les bruits du cœur sont affaiblis
« au point que parfois on ne les entend plus et il n'est pas rare qu'ils fassent
« tout à fait défaut. Il n'y a jamais d'œdème malgré le peu de force des contractions
« cardiaques.

« La peau et les muqueuses sont pâles, anémiées, sèches; la sueur est nulle; dans
« quelques cas on a observé de la cyanose des extrémités.

« La température centrale est plutôt en dessous de la normale. Les urines, dans
« certains cas, sont très abondantes, dans d'autres rares; après la polyurie du début,
« il peut y avoir de l'anurie. On n'a trouvé ni albumine, ni sucre dans les urines.
« Quelquefois il y a de la dysurie, des douleurs vésicales, de la strangurie.

« On n'a pas pu constater des modifications du volume des grands organes sécré-
« toires, mais parfois on a vu de l'augmentation du foie. De temps en temps, il y a
« de la parotidite.

« A ces phénomènes s'ajoutent bientôt des symptômes nerveux. Les malades se
« plaignent de douleurs de tête, de vertiges quand ils essaient de se redresser; ils de-
« viennent apathiques et restent dans un état soporeux. La plupart souffrent plutôt
« d'insomnie rebelle. La connaissance est habituellement parfaitement conservée.

« Il ne survient pas de paralysies musculaires complètes, mais on observe des
« crampes musculaires et de la parésie. Il peut y avoir des troubles légers de la sen-
« sibilité : formications, sensations d'engourdissement dans les doigts. HUSEMANN est
« d'avis qu'une diminution de la sensibilité aux extrémités digitales ne se voit que dans
« les cas de trichinose manifeste (?).

« D'autre part, les nerfs crâniens sont certainement atteints. On sait peu de chose
« du nerf olfactif, mais les nerfs optiques et moteurs de l'œil sont rarement épargnés.
« Les manifestations de ce côté donnent aux empoisonnements par les saucisses leurs
« symptômes les plus caractéristiques.

« D'abord les malades déclarent qu'ils ne reconnaissent plus qu'avec peine ou même
« ne voient plus du tout les objets rapprochés, que la vision au loin se fait comme au
« travers d'un brouillard, qu'ils voient des étincelles. Parfois l'amaurose est complète.
« Les troubles du côté de l'oculo-moteur commun se traduisent par du ptosis, une gêne
« de la mobilité du bulbe oculaire, du strabisme, de la dilatation des pupilles, avec
« insensibilité aux excitations lumineuses et, enfin, de la paralysie de l'accommodation.
« La pupille, d'après certains auteurs, n'aurait parfois plus sa forme arrondie.

« Les images doubles et le strabisme interne indiquent un trouble concomittant des
« muscles trochléaires et abducteurs. Rarement l'un œil est plus atteint que l'autre.
« On a noté une fois l'existence d'une conjonctivite.

« Du côté du trijumeau, la partie motrice parait seule entreprise, puisque certains
« malades ont des difficultés de mastication; mais le nerf lacrymal, provenant de la
« première branche de la Ve paire, peut être atteint également.

« Des troubles du facial se reconnaissent à la diminution et à la suppression des
« sécrétions salivaires.

« De plus, au cours de la maladie, on a observé une diminution de l'acuité audi-
« tive qui peut aller jusqu'à la surdité complète, des bourdonnements d'oreille, symp-
« tômes démontrant que le nerf acoustique est parfois également atteint.

« Le glosso-pharyngien participe à ces manifestations pathologiques; delà les troubles « du goût, les difficultés dans les mouvements et l'insensibilité de l'isthme du gosier. « L'hypoglosse y est également associé, car on a constaté des altérations de la phonation.

« Le nerf spinal parait intact; le pneumo-gastrique est, au contraire, souvent atteint « comme le montrent les difficultés de la déglutition, le passage d'aliments dans le larynx « et la fréquence des mouvements respiratoires.

« La maladie peut ne durer que quelques heures ou se prolonger pendant des « semaines; le médecin devra donc être réservé dans son pronostic. La convalescence « est toujours longue. Habituellement les symptômes visuels existent encore après l'en « tière disparition des troubles digestifs. Le malade se plaint encore de voir mal pendant « longtemps et il se passe des semaines avant que la vue soit complètement redevenue « normale. En outre, il reste faible, abattu, d'autant plus que les difficultés de déglu- « tition ont pour conséquence de provoquer un amaigrissement souvent extrême.

« La mort peut survenir, dans les cas défavorables, parfois déjà quelques heures « après le repas ou dans les vingt-quatre heures qui le suivent; plus souvent elle a lieu « vers la fin de la première semaine ou au cours des deux premières semaines.

« La mort arrive en pleine connaissance par suite de la faiblesse extrême. « KERNER dit que la vie s'éteint comme une lampe à laquelle l'huile fait défaut. Bon « nombre de malades succombent à l'asphyxie ou dans un état de coma complet in- « terrompu quelquefois par de légères convulsions.

Les auteurs (1) font observer que la durée de la période d'incubation est variable. Chez certains malades, les symptômes les plus graves pourraient faire apparition presqu'immédiatement après l'ingestion ; chez d'autres ils surviennent tardivement; NAUWERCK a vu les phénomènes nerveux ne se manifester que cinq jours après l'ingestion des saucisses.

Quand on compare cette description avec celle que nous avons donnée de la symptomatique des cas d'Ellezelles, on est forcé de reconnaître qu'il n'existe aucune différence essentielle entre les accidents survenus dans notre pays, à la suite de l'ingestion d'un jambon crû, et ceux causés par milliers en Allemagne par certaines espèces de saucisses.

Tous les symptômes cardinaux existent de part et d'autre, en particulier l'ophtalmoplégie externe et interne si caractéristique. De plus, il y a dans nos cas, comme dans ceux de botulisme proprement dit, des troubles d'innervation des groupes musculaires, etc. dépendant du nerf facial, du glosso-pharyngien, de l'hypoglosse, du pneumo-gastrique, etc. d'où la dysphagie, allant jusqu'à l'aphagie, l'aphonie, la toux rauque, les altérations sécrétoires qui produisent la sécheresse des muqueuses des premières voies, etc. Enfin, des deux côtés, il y a de la constipation rebelle, une grande faiblesse musculaire, l'absence complète de fièvre et l'intégrité des fonctions cérébrales supérieures.

(1) Cf. OSTERTAG : *Handbuch der Fleischbeschau*; 1892, p. 499.



Dans le syndrôme d'Ellezelles, lorsqu'il est complet, les troubles circulatoires et respiratoires, considérés comme constants dans le botulisme, ont aussi leur place. La faiblesse des contractions cardiaques, le pouls mou et ralenti, la respiration gênée, superficielle, fréquente ont été observés, de même que des accès dyspnéiques et de la tendance aux syncopes. Les cas mortels d'Ellezelles, comme ceux dûs aux saucisses, se sont terminés dans le coma, le collapsus asphyctique, provoqués par une paralysie respiratoire et circulatoire.

La marche, l'évolution des phénomènes pathologiques sont également très semblables : les troubles gastriques ou gastro-intestinaux ouvrent la scène, puis apparaissent les manifestations du côté des organes visuels et la dysphagie. Les phénomènes de paralysie oculo-motrice, tels que la dilatation des pupilles, les difficultés de l'accommodation ont persisté pendant des semaines.

Je ne crois pas qu'il faille attacher grande importance à certains manifestations signalées par quelques auteurs et que les médecins d'Ellezelles n'ont pas constatées chez leurs malades : *la pâleur des téguments, l'aspect cyanotique des extrémités, l'insensibilité des doigts, les ulcérations des amygdales*, etc. Ces troubles morbides, actés par Husemann, Böhm et d'autres, peuvent faire défaut dans les cas les plus typiques de botulisme.

Il n'y a guère de désaccord que sur un point. Les auteurs classiques ne signalent pas la *présence de sécrétions épaisses, abondantes s'accumulant dans les voies respiratoires.* Au contraire, la sécheresse des muqueuses buccales, etc. est donnée comme un phénomène constant. Mais cette altération avec hypersécrétion a été observée, comme on le verra plus loin, dans un cas d'accidents alimentaires produit par du jambon, et elle a fait assez souvent défaut à Ellezelles. Les malades moyennement atteints avaient la gorge sèche, rouge, sans trace de mucosités. Nous aurons à examiner par la suite s'il faut voir une différence essentielle dans le fait de hypersécrétion et de l'épaississement de la bave, toujours constatés chez les animaux soumis à l'action du jambon suspect, du microbe que nous en avons isolé, ou de sa toxine, et le fait de l'arrêt complet des sécrétions muqueuses qui est de règle chez l'homme.

2. *Accidents botuliniques dûs à du jambon, des conserves, etc.* — Les saucisses, fabriquées dans certaines conditions, ne sont pas les seules matières alimentaires qui ont donné lieu à des états morbides offrant une grande communauté symptomatique avec les cas d'Ellezelles.

La littérature médicale nous a fourni quelques relations d'accidents alimentaires provoqués par d'autres produits. Leur physiono-

mie clinique ressemble d'ailleurs à s'y méprendre aux phénomènes pathologiques, dont nous nous occupons, et ils ne diffèrent guère du botulisme classique.

Tout d'abord, des faits presqu'identiques, nous sont revenus immédiatement en mémoire. Notre regretté collègue, M. DE VISSCHER, en a donné connaissance, en 1890, au Congrès médical de Berlin (1).

Cette fois aussi on suspecta un jambon, mangé crù, d'avoir déterminé les accidents. Dix-neuf ouvriers agricoles avaient travaillé dans une ferme à Hansbeke; après le repas du midi, auquel avait figuré le jambon suspect, dix-sept se sentirent indisposés. Ils se plaignaient surtout d'une constriction très douloureuse de la gorge, de fatigue musculaire et, le lendemain, de troubles de la vue. M. DE VISSCHER trouva chez plusieurs malades une paralysie presque complète de l'accommodation, une énorme dilatation des pupilles, de la rougeur et de la sécheresse de l'arrière-gorge, accompagnées d'une grande faiblesse musculaire, de constipation, de dysurie, etc. Deux malades présentaient de la diplopie; chez un autre, il y avait de la paralysie du voile du palais. Il n'existait pas de ptosis, aucun trouble du côté des fonctions intellectuelles, de la respiration et de la circulation. Il y eut un décès.

L'autopsie, faite le troisième jour, « ne fournit aucun élément permettant de for« muler des conclusions quelconques; il n'existait plus aucune trace d'irritation du « pharynx et de l'estomac; spécialement du côté du système nerveux cérébro-spinal il « ne nous fut pas possible, dit l'auteur, de constater d'altérations. »

Le jambon incriminé ne présentait rien d'anormal au dire de la plupart des personnes qui en avaient consommé. Deux ouvriers, gravement atteints, avaient trouvé la viande *flasque*, *molle*. Le morceau, remis aux experts, était d'apparence saine, mais ils font observer qu'il n'est nullement certain que la viande, saisie par la justice, fut un restant de celle qui avait provoqué les accidents.

Le jambon avait été entamé auparavant sans provoquer le moindre dérangement. Le fermier et sa femme en avaient mangé et n'avaient nullement été incommodés. Malheureusement, M. DE VISSCHER ne nous dit pas si le jambon avait été mangé crù dans le ménage du fermier ou si on l'avait, au préalable, fait rôtir ou bouillir. *Nous démontrerons plus loin qu'une cuisson suffisante aurait rendu parfaitement inoffensif le jambon d'Ellezelles.*

L'analyse chimique du jambon ne révéla pas la présence de substances toxiques, ptomaïnes ou autres. Un macéré de cette viande fut instillé dans l'œil d'un chien et injecté sous la peau d'un de ces animaux. Ces expériences restèrent sans résultat.

Des essais de culture, faits dans notre laboratoire, ne fournirent que des espèces microbiennes banales. Nous n'avons, malheureusement, eu recours qu'à des cultures sur plaques aérobies.

Pour M. DE VISSCHER « les symptômes présentés par les divers malades étaient « bien ceux de l'empoisonnement par l'atropine (2) » et, comme les symptômes s'étaient

(1) Cf. *C. R. du Xe Congrès intern. de méd. à Berlin*; Section de méd. légale, vol. V, p. 27; et : *Remarques au sujet de deux empoissonements ptomaïniques*; Ann. de la Soc. de méd. légale de Belgique, 2e année, 1890.

(2) Il est à peine besoin de faire ressortir ici les différences qui existent entre l'intoxication atropinique et les phénomènes morbides en question. Les symptômes d'excitation cérébrale : délire, hallucinations, l'accélération du pouls, les évacuations profuses, l'exanthème scarlatiniforme et la rapidité d'évolution des manifestations, dans les cas d'empoisonnement par les solanées, suffisent pour éviter toute confusion avec le botulisme.

« déclarés à deux reprises à cinq jours d'intervalle après la consommation du jambon », notre collègue n'hésita pas à « déclarer de la façon la plus formelle que c'était un empoisonnement par la ptomatropine. »

Le jambon, si souvent incriminé dans les accidents morbides d'origine alimentaire, ne figure pourtant qu'un petit nombre de fois dans les relations de cas offrant des caractères bien nets de botulisme. Presque toujours, en effet, les troubles occasionnés par des viandes de cette nature consistent en manifestations de gastro-entérite plus ou moins violentes. Néanmoins, nombre d'auteurs, qui les ont observés, les rangent parmi les faits de botulisme.

MÜLLER (1) va jusqu'à nier toute intervention du jambon dans les accidents alimentaires de forme botuliniqne. Pour lui, il s'agirait de trichinose, de charbon, etc. dans les cas, déjà anciens, rapportés par THORER, GEISELER, FEHR, etc. HUSEMANN (2) n'hésite pas, non plus, à les attribuer à la trichinose.

En fouillant la littérature très encombrée du botulisme, j'ai cependant rencontré deux ou trois observations qui ont de nombreuses affinités avec les cas d'Ellezelles et ceux d'Hansbeke.

Les faits recueillis par ROTH (3), à Belgrade, en Pomeranie, pendant l'année 1883, présentent une analogie complète avec les accidents survenus à deux reprises dans notre pays.

Dans une famille, composée de sept personnes, on mangea du jambon crû, conservé depuis des semaines dans une armoire humide. Quatre devinrent sérieusement malades et deux moururent.

Les symptômes consistèrent en vomissements, douleurs gastro-intestinales, constipation, dysphagie allant jusqu'à l'aphagie complète, soif ardente, gorge sèche et rougeâtre, dilatation pupillaire, paralysie accommodatrice, grande faiblesse musculaire, absence totale de fièvre.

L'autopsie d'un des malades ne permit pas de reconnaître des lésions caractéristiques : l'intestin grêle était hyperémié, l'estomac ecchymosé et sa muqueuse ramollie, de coloration grisâtre, rouge sale vers sa grande courbure. Dans la substance cérébrale il y avait de petites taches hémorragiques.

Le jambon, d'après les informations fournies à l'auteur, n'était pas gâté. Il n'offrait rien de suspect quant à l'odeur ou à l'apparence extérieure au moment où on l'a consommé. Mais une couche de moisissures assez épaisse recouvrait sa surface en certains points, notamment dans les parties qui avaient été consommées le jour où les accidents sont survenus. Fait remarquable, les parties non moisies de ce même jambon auraient été ingérées impunément à plusieurs reprises auparavant et même quelques jours après les accidents.

(1) Loc. cit., 1870, p. 263.

(2) Loc. cit., *Toxicologie*, vol. II, suppl., p. 33.

(3) *Zwei Fälle von Wurstvergiftung (Botulismus)*; Vierteljahrschr. f. ger. Med. u. öff Sanitätswesen, vol. XXXIX, Livr. 2, 1883.



Une autre série de troubles du même genre a encore relatée par le même auteur.

Cinq personnes, qui avaient mangé du lard rôti, furent atteintes de diplopie, mydriase, ptosis, paralysie de l'accommodation, de dysphagie, voix nasonnée, etc. et présentèrent des altérations des sécrétions bucco-pharyngiennes semblables à celles observées à Ellezelles. « *Des mucosités épaisses s'accumulaient dans la gorge et la trachée* « *et occasionnaient des accès de toux convulsive extrêmement pénibles et fréquents.* »

Des six personnes qui avaient pris part au repas, cinq furent malades, deux succombèrent. Le lard avait été mangé par ces mêmes personnes, à plusieurs reprises, auparavant sans produire le moindre dérangement et il n'offrait aucune trace d'altération apparente.

Dans les observations d'ULRICH (1) et de GROENOUW (2), il s'agit d'accidents de moyenne gravité qui ont surtout attiré l'attention à cause troubles des visuels dont ils étaient accompagnés.

Un jambon, qui paraissait avarié et avait mauvais goût, fut consommé à plusieurs reprises à l'état crû, puis bouilli, dans un ménage à Friedberg (juin 1878). Des six personnes y appartenant, deux restèrent bien portantes : le père qui n'avait pas pris de ce jambon et l'une des filles qui n'en avait mangé qu'une très petite portion. Les quatre autres eurent des nausées, des vomissements, de la constipaton, de l'irritation de la gorge, des troubles visuels consistant en une paralysie accommodatrice avec pupille normale.

Les cas de GROENOUW ne diffèrent guère des précédents :

Dans une famille composée de cinq personnes, on mangea du jambon crû le soir du 5 février 1888. La mère, qui n'aimait pas la viande non cuite, s'abstint d'en manger; *le père ne prit que du gras*; tous deux furent épargnés. Les deux filles furent atteintes tardivement le 7, le fils plus tard encore, le 11, de symptômes caractéristiques : contriction de la gorge, difficultés de déglutition, mydriase, etc. paralysie de l'accommodation.

Le jambon, surtout dans les parties voisines de l'os, aurait eu un peu d'odeur.

Un deuxième cas est moins bien établi au point de vue de son étiologie. Les symptômes : paralysie de l'accommodation, sans mydriase, dysphagie, dysurie, etc. apparurent 5 jours seulement après l'ingestion de jambon crû.

A côté de ces accidents botuliniques produits par du jambon, on en a signalé quelques-uns dûs à d'autres produits alimentaires.

Les *conserves de viande en boite*, notamment, ont déterminé des troubles parfaitement caractérisés.

DU MESNIL (2) a observé une épidémie, survenue en 1875, à Lorient, qui est souvent citée.

(1) *Fünf Fälle von Fleischvergiftung in einer Familie*; Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde, Ann. XX, juillet, 1882; et : *Fünf fälle von Accommodationslähmung bei Fleischvergiftung (Schinken)*; ibid., XXVIII, Mai, 1890.

(2) *Relation de 11 cas d'empoisonnements par la viande de conserve de bœuf altérée*; Thèse du Doctorat. Lorient, 1875; et *Ann. d'Hyg.*, IIe série, vol. XLIII, p. 472.



Il s'agissait d'une conserve de viande de bœuf d'origine américaine, datant de deux ans environ. A l'ouverture de la boîte, la viande fut trouvée excellente et parfaitement propre à la consommation. La boîte resta ouverte six jours et son contenu fut consommé à l'état crû, *en salade*. Le goût était mauvais, l'odeur celle de morue gâtée. Onze hommes prirent part au repas ; ils furent tous malades, deux moururent. Les accidents furent identiques chez tous et se déclarèrent, dans un cas, trois heures, dans dix autres, douze heures après le repas. Ils consistèrent en sécheresse de la gorge, soif vive, dysphagie, ulcération des amygdales, vomissements bilieux, constipation opiniâtre, ventre dur, toux rauque, inspiration sifflante, pouls lent et mou. La température resta normale. Il y avait de la faiblesse extrême des jambes, les pupilles étaient dilatées, insensibles à la lumière et il y eut des troubles visuels marqués : ptosis, photophobie, strabisme, vision confuse, injection des muqueuses oculaires et immobilité du regard. Les fonctions intellectuelles demeurèrent intactes. On observa plusieurs fois de la dysurie et de l'ischurie. La mort survint par paralysie de la respiration.

Les faits rapportés par Quincke (1), en 1885, sont du même genre.

En novembre, on avait mis en conserve, dans des boîtes en fer blanc soudées, du canard préalablement bouilli. On en mangea sans inconvénient deux boîtes à la Noël; en janvier, on ouvrit deux nouvelles boites, auxquelles on trouva une mauvaise odeur. Trois personnes devinrent malades après en avoir fait usage. Deux jours après le repas, elles furent prises de sécheresse de la gorge, de dysphagie, de constipation et de troubles visuels qui persistèrent pendant près de huit semaines.

Une autre espèce de conserve, *un pâté de lièvre*, a donné lieu à des cas de botulisme parfaitement typiques, d'après les observations publiées par H. Cohn (2).

Cette viande avait été entamée sans inconvénient une première fois, puis le restant recouvert de graisse et consommé trois mois plus tard. Une femme, qui en avait pris une petite cuillerée, fut atteinte, une heure après, de vomissements, puis de diarrhée abondante. Il survint ensuite de la constipation, de la dysphagie, de la constriction de la gorge et des troubles de l'accommodation, qui inquiétèrent surtout la malade et l'engagèrent à réclamer les soins du Prof. Cohn.

Quelques années auparavant, d'autres ophtalmologistes avaient signalé plusieurs cas de paralysie accommodatrice de même origine. Parmi eux, Scheby-Busch (3) rapporte que quatre personnes, après avoir mangé de la *tête de porc pressée*, furent atteintes de troubles visuels accompagnés de dysphagie, de sécheresse de la gorge, d'injection des conjonctives, de catarrhe de la trachée, etc.

Outre ces faits, nous pourrions en citer encore un certain nombre assez imparfaitement observés et incomplètement décrits, dont nous n'avons pas toujours pu lire la relation dans les mémoires originaux.

---

(1) *Ueber Fleischvergiftung*; Deutsche medizinal Zeitung, n° 65, 1885.

(2) *Sehstorungen bei Vergiftungen durch Wildpastete und Hecht*; Archiv für Augenheilkunde, vol. IX, 1880, p. 148.

(3) Scheby-Busch : *Bericht über* 38 *Fälle von Accomodationslähmung aus den Kieler Kliniken*; Archiv f. ophthalm., vol. XVII, p. 285-288.

Nous nous bornons à les énumérer brièvement : SENCKPIEHL (1) cite un cas où de la viande d'une vache, morte de la peste bovine, *viande qui avait mariné dans de l'eau salée* et plongeait incomplètement dans la saumure, aurait donné lieu à des phénomènes de botulisme.

Le même auteur attribue des accidents botuliniques à de l'*oie farcie* (2) de l'*œsophage de bœuf* (3), du *lard* (4).

Enfin, FLURY (5) a décrit une série de troubles morbides observés à Graubünden et à Schiers, en 1883-84; parmi ces cas il y en eut plusieurs de botulisme très manifeste. Malheureusement l'origine des aliments incriminés est mal établie; il paraît toutefois démontré que les accidents ont été déterminés par de la *viande de bœuf salée et fumée.*

A tout prendre, les accidents occasionnés par du jambon, des conserves de viande, etc. et présentant nettement le syndrôme caractéristique du botulisme, n'ont été publiés jusqu'ici qu'en nombre bien restreint.

Si les auteurs vont encore répétant que le botulisme peut être déterminé par les aliments les plus divers, c'est que souvent ils ne se donnent pas la peine de vérifier la symptomatologie des faits auxquels ils font allusion. En recourant aux sources, ils n'auraient pas manqué de constater l'erreur dans laquelle ils sont tombés (6).

---

(1) Cas décrit par ZUCKERT : *Abhandl. u. d Nahrungsmiddeln* (cité d'après S.).

(2) Cas d'UNGEFUG, cité d'après S.; SCHMIDT's Jahrbücher, année .

(3) A. v. PLANTA : Jahrb. d. Naturfors. Ges. Graubündens, n° 7, I, p. 87.

(4) FRITSCH : *Preuss. Veterin. Ztg.*, 52.

(5) *Zur Casuistik der Fleischvergiftung*; Correspondenzblatt f. Schw. Aerzte, n° 8 et 9, 1895.

(6) SENCKPIEHL donne encore, parmi les cas de botulisme, une épidémie survenue à Londres et qui occasionna des accidents sérieux chez 64 personnes. D'après la relation qui en a été faite par TRIPE (*a*), HUSEMANN (*b*), EICHENBERG (*c*), etc. concluent qu'il serait difficile de la confondre avec des accidents botuliniques, puisqu'il y eut des symptômes cholériformes, *du délire, de l'œdème du visage, des mains, du myosis*, etc. Le même auteur cite ensuite les faits observés par KUSSMAUL (*d*), à Lahr, dans lesquels il est question de *troubles abdominaux, d'un état typhoïde* avec *désordres intellectuels, de fièvre*; et, enfin, ceux de DEHNE (*e*), qui attribue les accidents, dont il a été témoin, à *de la graisse d'oie rancie*, du *bouillon aigri*, de la *viande bouillie et mangée, après avoir été conservée un certain temps froide et bouillie.* Or, dans les observations rapportées par DEHNE les symptômes, pour autant que j'ai pu voir, ont été presqu'exclusivement gastro-intestinaux. Un fait relaté déjà anciennement par SIEDLER (1827), est encore invoqué : de la *graisse d'oie avariée* aurait occasionné des vomissements, de la diarrhée, de la dilatation pupillaire, etc. Mais, ce cas est d'autant plus douteux que, d'après HUSEMANN (*f*), des chiens nourris avec cette graisse sont devenus malades.

---

a) Brit. med. Review, 1860, XXV.

b) *Toxikologie*; Supplementband, p. 33, Berlin, 1867.

c) *Ueber Vergiftung durch Wurstgift im Anschlufs an einige beobachtete Fälle*; Inaug. Diss. Gottingen, 1880.

d) *Epidemie durch Vergiftung mit Schwartenmagen in Lahr und Umgebung*; Arch f. klin. Med., 1868, Livr. 5 et 6.

e) Cfr. V. FRANQUE : Med. Jahrb. f. Nassau, XV et XVI, 736, 1859. — Les mêmes faits ont été analysés dans les *Annales d'Hygiène*, vol. XVII, 2 série, 1862, p. 455, par BEAUGRAND.

f) Toxicologie, vol. I, p. 331.



De loin les plus fréquents sont donc les accidents de botulisme proprement dit, tels qu'ils sont provoqués par l'ingestion de *saucisses, de boudins de sang, de foie*, etc., préparés dans certaines régions de l'Allemagne du Sud. Quoiqu'ils soient devenus de plus en plus rares, on en

---

Il est bien acquis que ces animaux sont absolument réfractaires au poison du botulisme. (Voir IIe partie.)

Enfin, on a rangé parmi les faits de botulisme, une vieille histoire de *viande réchauffée*, qui aurait donné lieu à des accidents peu graves, à la vérité, et S. renvoie, pour d'autres cas, à HUSEMANN (*Toxicologie*, p. 331). Or, ce dernier auteur, ne fournit aucun renseignement si ce n'est sur les cas rapportés ci-dessus.

Nous avons cherché, avec la plus grande bonne volonté, à compléter la liste des accidents botuliniques *dûs à des aliments autres que les saucisses et les poissons*, et nous devons reconnaître l'insuccès complet de nos efforts. Nous ne pouvons guère ajouter un seul cas, vraiment indiscutable, à ceux rassemblés par les auteurs cités.

KOBERT (*a*), dans sa toxicologie, après avoir affirmé que des accidents absolument analogues à ceux produits par les saucisses allemandes résultent souvent de l'ingestion d'aliments, tels que *du corned beef, du jambon, des viandes conservées d'oie, de canard, de la viande de bœuf cuite mais gâtée après coup par une trop longue conservation*, etc. signale trois séries de cas, dont nous n'avons pas fait mention jusqu'ici : — 1. dans ceux de SCHMIDT-MÜHLEIM et NENCKI (*b*), du jambon décomposé a été incriminé. Les symptômes ont consisté en nausées, vomissements, diarrhée, etc. sans troubles visuels, ni dysphagie, etc.; — 2. ceux survenus à Posen, en 1887, atteignirent 150 soldats. Les symptômes furent franchement botuliniques; — 3. une troisième épidémie, celle de Plauen, frappa 60 personnes et fut attribuée à de la viande de bœuf décomposée. Nous n'avons pu nous procurer aucun détail complémentaire sur ces deux épidémies. Peut-être les cas de Plauen ne sont-ils autres que ceux signalés dans la *Revue d'*OSTERTAG (*Zeitschr. für Fleisch- und Milchhygiene*, vol. IV, 1894, p. 201); il y est question d'une épidémie de cholérine survenue dans la même localité et attribuée à du — « *Bratwurst* ».

Enfin, la 4e série de cas, citée par KOBERT, a trait à des accidents nombreux provoqués par des — *crabes pourris*.

Les faits, donnés en exemple par OSTERTAG (*c*), ne sont guère mieux choisis : d'après WIEDNER (*d*), 180 personnes devinrent malades, après avoir mangé du *rôti d'oie*, et furent prises de coliques, vomissements, diarrhée; il n'y est question nulle part de manifestations nerveuses caractéristiques. Il en est encore de même dans les observations de BOUCHEREAU et de NOIR (*e*), signalées également à propos de botulisme par OSTERTAG : le syndrôme typique y a fait défaut.

---

a) Lehrbuch der Intoxikationen, p. 711. 1893.

b) Zeit. für Fleischbeschau und Fleischproduction, 1886—87, N° 6.

c) Handbuch der Fleischbeschau, p. 479, 1892.

d) *Massenerkrankung nach Genuss von Gänsebraten* · Zeit. für med. Beamte, 1890, N° 11, p. 409.

e) Cfr. POLIN et LABIT : Loc. cit., p. 31, — et : *Intoxication par des viandes de conserves altérées;* Archives de Méd. et de Pharm. militaires, 1888, vol. XIII. — On a constaté, il est vrai, chez quelques malades, sur les 70 atteints, de la *dilatation pupillaire passagère, de la dysphagie, de la sècheresse de la gorge;* mais le troisième jour déjà, les malades étaient à peu près tous rétablis. Il n'y a pas eu decès. Les symptômes prédominants ont été ceux d'une gastro-entérite avec fièvre, diarrhée profuse et fétide, douleurs articulaires, crampes.

a signalé encore, dans cette dernière dizaine d'années, plusieurs cas absolument classiques (1).

3. *Ichtyosisme.* — Il nous paraît indiqué de faire rentrer dans le cadre de notre étude comparative les accidents d'ordre botulinique consécutifs à l'usage de poisson salé et mangé cru, — accidents désignés en Russie et en Allemagne sous le nom d'*ichtyosisme.* Ils offrent souvent une telle similitude avec les troubles occasionnés par des viandes, du jambon, des saucisses, etc., qu'on est tenté de leur supposer, à priori, une même cause et une même nature.

Au surplus, les états morbides produits par l'ingestion de certains poissons ont été l'objet de recherches assez étendues, en ces dernières années, et plus approfondies que les travaux consacrés jusqu'ici aux accidents dûs aux saucisses, etc. On peut donc espérer légitimement que nos connaissances, si bornées en matière de botulisme, se compléteront grâce aux données fournies par l'étude des phénomènes ichtyosiques.

Que le poisson conservé, comme bien d'autres aliments d'origine animale, ait donné lieu à des accidents graves, c'est un fait connu depuis longtemps. Déjà, en 1845 et en 1850, le Gouvernement russe chargeait A. Owsjanikoff, Koch, Berkowsky, Kieter, etc. (2), d'une enquète officielle sur la cause des troubles pathologiques fréquents dans certains districts à la suite de l'usage d'esturgeons salés. Depuis cette époque, des accidents de ce genre n'ont pas cessé de se produire en Russie et d'attirer l'attention par leur mortalité élevée.

Böhm, Husemann, Müller, etc. ont fait ressortir les différences cliniques qu'ils présenteraient avec les cas dûs au « *poison des saucisses* ». Ils reconnaissent, néanmoins, que certains symptômes, caractéristiques du botulisme, s'observent également dans les cas produits par l'ingestion de poisson et paraissent indiquer une parenté réelle entre les facteurs morbides de ces deux genres d'accidents alimentaires. Mais, ils insistent sur des manifestations constantes, d'après eux, dans l'ichtyosisme qui manquent totalement au tableau du botulisme : ***douleurs d'entrailles excessives, état de rétraction des parois abdominales comme dans la colique saturnine, paralysies musculaires complètes*** et, enfin, ***manifestations cutanées précoces, telles qu'un érythème scarlatiniforme, de l'urticaire, etc.***

---

(1) Kaatzer : *Ueber Vergiftung durch Wurstgift*; Deut. Med. Woch., nº 7, 1881.
Nauwerck : *Ueber Wurstvergiftung*; München. med. Woch., nº 30, 1886.
Reiscz : *Sieben Fälle von Würstvergiftung*, — Wien. med. Presse, nº 49, 1891.
Haberda : *Einige Fälle von wahrscheinlicher und von angeblicher Vergiftung durch Wurst und Fleisch*; Zeit. für Medic. Beamte, nº 24, 1893.

(2) Med. Zeitung Russlands, 1857-58.



S'il est vrai que ces symptômes se sont rencontrés souvent, il n'en est pas moins incontestable que l'ingestion de poissons, préparés et conservés dans certaines conditions, peut déterminer des troubles simulant la forme la plus classique d'un empoissonnement par du jambon, des saucisses, etc.

Plusieurs observations, notamment faites en dehors de la Russie, en fournissent des exemples frappants.

En 1879, H. COHN (1) signalait des paralysies accommodatrices chez des personnes qui avaient mangé du *brochet* imparfaitement cuit. Deux de ces poissons, ne présentant aucune apparence de décomposition au moment de leur achat, avaient été salés et conservés pendant 24 h. dans la cave, à l'époque des grandes chaleurs. Un seul donna lieu à des accidents. Trois personnes, qui en mangèrent sans répugnance, furent prises de nausées, de coliques, puis de diarrhée. Après deux jours apparurent les troubles visuels caractéristiques, la dysphagie, etc.

HIRSCHFELT (2) rapporte des faits analogues :

Des *harengs*, mangés d'abord rôtis et bouillis sans inconvénient, *furent conservés pendant 4 jours dans du vinaigre*. Cinq personnes en consommèrent et devinrent malades, trois moururent. Elles eurent, 20 à 24 h. après le repas, des coliques, des vomissements, et plus tard, des troubles visuels, tels que ptosis, mydriase, vision confuse, diplopie, puis de la sécheresse et de la rougeur de la gorge, de la dysphagie, de la constipation, de la dysurie, etc. La mort survint en pleine connaissance, dans un accès de dyspnée.

La relation très détaillée des cas étudiés par SCHREIBER (3) à Saalfeld, Prusse orientale, nous fournit encore un tableau clinique complet d'accidents botuliniques dûs à du poisson.

« Dans un ménage composé de 7 personnes, on mangea au mois de juillet 1883, des « *tanches bouillies, puis marinées pendant* 5 *à* 6 *jours dans du vinaigre*. Une seule « resta complètement indemne; les six autres devinrent gravement malades; deux mou- « rurent. Toutes eurent des manifestations de botulisme : troubles ophtalmoplégiques « caractéristiques, sécheresse de la gorge, dysphagie, raucité de la voix, constipation « rebelle, etc. »

D'autres observations très semblables ont encore été rapportées (4).

Mais c'est surtout aux travaux des médecins russes, qui dans ces dernières années se sont occupés de la question, que nous devons

(1) Loc. cit., p. 159.

(2) *Fünf Fälle von Fleischvergiftung*. — Viertelj. f. gerichtliche Medizin, 1885, vol. 43, p. 201.

(3) *Ueber Fischvergiftung*; Berl. klin. Woch., n° 11 et 12, 1884.

(4) ALEXANDER : *Ueber Fischvergiftungmit Vorstellung von Kranken*; Bresl. ärzbl. Zeitschr., 1888, n° 3. (Les accidents ont été dûs à des harengs salés.)

REICZ : *Forgiftning af fire Individer in en Familie ved Sild i Gelé*; Hosp. Tid. 1872, n° 15 et 13.



la confirmation définitive du fait que la forme la plus fréquente de l'ichtyosisme offre de nombreux traits communs avec le botulisme.

Pour s'en convaincre, il n'y a qu'à lire la description des accidents relatés par von Anrep, N. Schmidt, etc.

Dans les cas observés par N. Schmidt (1), à Astrakhan, après une période d'incubation de 12 à 16 heures, apparurent des troubles digestifs : nausées, vomissements, sensation de brûlure et de constriction à la gorge; puis de la soif, de la dysphagie, etc. La voix était rauque, éteinte; la faiblesse musculaire extrême; les malades éprouvèrent des vertiges, mais la conscience resta parfaite; quelquefois on observa un état d'apathie et même une certaine somnolence. Pas d'hallucinations de la vue, ni de l'ouïe. Après 24 à 36 heures, dilatation énorme des pupilles, immobilité de l'iris, diplopie, dyschromatopsie, ptosis, etc. En outre, constipation rebelle, ischurie et parfois anurie pendant 2 à 3 jours.

Le pouls était fréquent, dépressible, misérable. La peau pâle, plus tard livide. Pas d'exanthème. La température est restée normale, la respiration un peu accélérée et gênée. La mort survint après 40 à 74 heures ou la convalescence s'établit lentement, après plusieurs semaines de maladie. Il y eut fréquemment des parotidites du 7e au 10e jour.

Le tableau des symptômes observés à Kharkoff par von Anrep (2), ne diffère pas notablement du précédent; l'auteur le résume comme suit :

« Dilatation des pupilles, sécheresse des muqueuses, ptosis, rétention des urines « et des matières fécales, gêne respiratoire et affaiblissement cardiaque; pâleur considé« rable des téguments, hypothermie, absence de phénomènes convulsifs et d'accidents « d'origine encéphalique. La substance toxique du poisson a donc pour effet principal « une action paralysante sur la moelle épinière, le bulbe, et de plus, ce qui est vrai« semblable, sur le tissu musculaire ».

Aroustamoff (3), qui attribue les accidents à une infection par un microbe qu'il croit avoir isolé, décrit la symptomatologie de onze cas survenus en 1891, à Astrakhan, de la manière suivante :

« 1) Faiblesse générale, douleurs vagues dans tout le corps, respiration gênée. — « 2) Dilatation des pupilles, vue troublée, brouillard devant les yeux, assez souvent « diplopie, vertiges. — 3) État paralytique des organes de sécrétion, sécheresse de la « bouche, de la langue; difficultés de déglutition, altération de la voix allant jusqu'à « l'aphonie. — 4) Constipation opiniâtre, rétention fréquente des urines. — 5) La tem« pérature ne s'élève même pas un peu avant la mort; au contraire, elle tend à « s'abaisser sous la normale. »

La nature commune de certaines formes d'ichtyosisme et de botulisme nous paraît amplement établie par les faits que nous venons de citer.

---

(1) *Zur Frage über die Natur des Fischgiftes und dessen Wirkung auf den menschlichen und thierischen Organismus;* Verhdl. des intern. med. Congresses. Berl. Vol. II, p. 43, 1891.

(2) *Intoxication par les ptomaïnes*; Arch. slaves de Biol., t. I, fasc. 2, p. 341, 1886.

(3) *Ueber die Natur des Fischgiftes*; *vorläufige Mittheilung*; Centralbl. f. Bakt., no 4, vol. X, 1891, p. 116.

4. *Mytilisme* (1). — Il y aurait lieu, pour quelques auteurs, de rapprocher les accidents botuliniques de certains troubles morbides déterminés par des mollusques tels que les *moules*, les *huitres*, etc. Récemment encore, Brosch (2) en a observé un cas promptement mortel, à Vienne, dû à l'ingestion de quelques huîtres; il attribue, sans hésitation aucune, à une intoxication de même nature que le botulisme et l'ichtyosisme les phénomènes très graves constatés chez son malade.

Il semble, en effet, que certaines formes d'accidents provoqués par les mollusques se rapprochent par leurs manifestations nerveuses du syndrôme caractéristique de l'allantiasis : la mydriase, notamment, est fréquemment signalée. Des trois formes principales, sous lesquelles ces accidents peuvent se présenter : exanthématique, gastro-intestinale et paralytique, cette dernière seule peut entrer en ligne de compte.

Mais, dans les cas les plus soigneusement décrits, notamment dans ceux survenus à Wilhelmshaven et qui firent sensation en 1885 et 1887, on a constaté l'*absence de plusieurs symptômes propres au botulisme et l'existence d'autres qui donnent à ces accidents une physionomie à part.*

Il y eut des sueurs abondantes, des vertiges très prononcés, de l'anxiété précordiale, de l'engourdissement de la sensibilité tactile, un état d'excitation simulant l'ivresse, de la cyanose, etc.; il manquait les troubles de l'accommodation, le ptosis, la diplopie, la dysphagie, la sécheresse des muqueuses (3).

La mort survint très rapidement, souvent en quelques heures et des symptômes graves éclatèrent un quart d'heure déjà à une demi-heure après l'ingestion. La maladie évolue, d'ailleurs, toujours d'une manière suraigue et, dans les cas qui guérissent, on ne voit pas, comme dans les accidents botuliniques, le malade présenter pendant des semaines des troubles visuels.

Les lésions de cette forme de mytilisme, si bien étudiées par des anatomo-pathologistes, tels que Virchow (4), Wolff (5), etc., sont égale-

---

(1) Cf. Springfeld : *Ueber Vergiftungen durch den Genuss von niederen Seethieren vom Standtpunkte der Sanitätspolizei;* Viertelj. für off. Gesundheitspflege, l. 3, vol. XXVI, p. 354, 1895.

(2) *Zur Casuistik der Fischvergiftung; Tödtliche Austernvergiftung;* Wiener klin. Woch., n° 13, 1896.

(3) Cf. Brieger : *Untersuchungen über Ptomaine*; III. Theil, Berlin, 1876, p. 68; et la trad. de Roussy et Winter : *Microbes, ptomaines et maladies*; 1887, p. 209.

(4) *Ueber die Vergiftung durch Mieschmuscheln in Wilhelmshaven*; Berl. klin. Woch., n° 48, 1885; et aussi : *Beiträge zur Kenntniss der giftigen Miesmuscheln*; Archiv f. anat. Path., vol. 104, 1886, p. 161.

(5) *Ueber das Gift des Miesmuscheln*; Virchow's Archiv für anat. Path., vol. 103 et 110.

ment bien différentes de celles trouvées habituellement chez les sujets qui ont succombé après l'ingestion de poissons, de jambon, de saucisses, etc.

VIRCHOW donne, comme lésions macroscopiques constantes, des altérations organiques qu'on n'a pas signalées jusqu'ici dans les autopsies de victimes du botulisme : *un développement colossal de la rate, dû à l'hyperplasie de la pulpe et à l'augmentation de volume des follicules, de la dégénérescence parenchymateuse et graisseuse prononcée du cœur, des reins, du foie, un état inflammatoire, une infiltration œdémateuse et des ecchymoses de l'estomac, des intestins*, etc.

D'autre part, le poison des moules, recueillies à Wilhelmshaven, résiste certainement à des températures élevées; les moules bouillies, comme les moules crues, vivantes, et même l'*eau dans laquelle on les a fait cuire*, constituent non seulement un poison violent pour l'homme, *mais encore pour un grand nombre d'espèces animales après ingestion*, notamment pour les chiens, les chats, les poules. Or, nous savons que les saucisses, le jambon, les poissons salés perdent leur action nuisible par la cuisson et que les chiens, les chats et les poules sont pour ainsi dire totalement réfractaires au botulisme comme à l'ichtyosisme. *Nos expériences avec le jambon d'Ellezelles confirment absolument ces faits depuis longtemps établis.* (Cf. II[me] partie). Des matières alimentaires, qui recélaient un poison identique à celui du jambon, après avoir été soumises à l'action d'une température un peu élevée, ont pu être ingérées sans provoquer le moindre accident. La toxine botulinique, en effet, est devenue presque inactive quand elle a subi une température de 70° pendant une heure (1).

Enfin, notons encore une différence saillante entre le poison des moules et la substance qui rend dangereux les saucisses, le jambon, etc. La toxicité des moules se revèle chez les animaux presque immédiatement après leur introduction dans les voies digestives par une action comparable à celle du curare; *le principe actif du jambon*, ainsi que nous le prouverons par la suite, *ne manifeste ses effets qu'après une période de latence assez prolongée qui dure toujours plusieurs heures, quelles que soient la dose et la voie d'introduction.*

Ces différences tranchées nous autorisent à soutenir que la forme la plus grave et la mieux caractérisée du mytilisme, celle observée notamment à Wilhelmshaven, est due à un principe morbifique distinct,

(1) Il existe encore bien des différences chimiques, etc. entre le poison des moules et la toxine botulinique, la solubilité du premier dans l'alcool, notamment. (Cf. SALKOWSKI : *Zur Kenntniss des Giftes der Miesmuscheln*; Virchow's Archiv, vol. 102, 1885.)



selon toute probabilité, de celui du botulisme (1). Il nous paraît difficilement admissible, en effet, que la courte durée de l'empoisonnement mytilinique, ses particularités cliniques et anatomiques, etc. puissent s'expliquer par l'extrême activité du poison ou un état de concentration élevée, et qu'il ne faille pas les attribuer plutôt à des propriétés chimiques et toxicologiques qui lui sont propres.

L'observation de BROSCH, très intéressante à divers points de vue, diffère, quoiqu'en pense l'auteur, des relations d'accidents par les moules et se rapproche davantage des cas de botulisme et en particulier de ceux d'Ellezelles. C'est pourquoi nous la résumons brièvement.

Un officier avait mangé le 31 oct. au soir des huîtres, dont l'une lui avait paru avoir mauvais goût. Il se sentit indisposé peu de temps après et fut pris pendant a nuit de vomissements. Au matin, il éprouvait des points de côté, une violente céphalalgie et s'aperçut qu'il voyait trouble. En même temps, il *avait de la constriction de la gorge*, *une abondante salivation* et *une rétention d'urines complète*.

Vers midi, il appelle son médecin; il ne se plaignait alors d'aucune sensation douloureuse particulière et ressentait une vive faim. « *Des sécrétions salivaires abon-* « *dantes s'accumulent dans la bouche et le malade se trouve incapable de les avaler* » *ou de les rejeter au dehors.* » Il paraît excité, bien qu'absolument sain d'esprit; la face a une expression tranquille; le côté gauche du visage est à demi-paralysé; le pli naso-labial effacé, la langue a sa mobilité normale. La pupille à gauche est très dilatée, les paupières retombent à moitié sur le globe oculaire. La vue est troublée, la dysphagie extrême, la voix à peu près éteinte. Le malade peut encore marcher, se tenir debout, mais il est très faible; sa démarche est hésitante, ses mou-

(1) On sait que BRIEGER (*Ueber basische Producte in der Miesmuschel;* Deut. med. Woch., n° 53, 1885 : et : *Untersuchungen u. Ptomaïnen*, III. Theil.) considère le poison des moules de Wilhelmshaven comme une ptomaïne bien définie, la mytilotoxine ($C_6H_{15}NO_2$), qu'il a obtenue à l'état cristallisé et étudiée à fond au point de vue chimique et toxicologique. Son action sur les animaux ressemble beaucoup au curarisme.

La cause des propriétés toxiques effrayantes que certaines moules peuvent présenter de temps en temps est encore inconnue. Le principe actif paraît concentré dans le foie (WOLFF) et les accidents surviennent surtout pendant les mois les plus chauds de l'année. VIRCHOW croit qu'il s'agit d'un poison sécrété par les mollusques vivants; il existerait des variétés de moules vénéneuses (LOHMEYER, SCHMIDTMANN), de même qu'il y a des poissons toxiques donnant lieu aux accidents connus sous le nom « *signatère* ». Beaucoup de zoologues refusent d'accepter cette hypothèse. BRIEGER penche plutôt vers la théorie qui attribue les accidents à des produits putrides absorbés par les moules ou à une altération de cette nature des moules elles-mêmes. On a prétendu isoler des microbes spéciaux dans le foie, l'intestin des mollusques dangereux. Les espèces trouvées par LUSTIG (*a*), MAC WEENEY, etc. ne paraissent pas pouvoir être incriminées et leur action sur les animaux ne rappelle en rien les phénomènes foudroyants du mytilisme. Ce sont des microbes vulgaires, fréquents dans l'eau de mer.

(*a*) Cf. Arch. ital. de Biologie; vol. 10, p 393-400.



vements sont mal coordonnés; il titube comme un homme ivre. Aucune douleur de ventre, mais impossibilité complète d'uriner.

La mort survint brusquement vers midi par asphyxie, dans le collapsus, avec cyanose marquée du visage, etc.

A l'autopsie, on constata, à côté de lésions anciennes de pachyméningite, de la *congestion et de l'œdème des enveloppes de la moelle épinière cervicale et lombaire, des foyers hémorragiques plus ou moins punctiformes dans la substance grise de la moelle, les cornes antérieures, et dans le cervelet. Le pont de Varole et la moelle allongée sont hyperémiés. Des ecchymoses plus ou moins étendues existent du côté du péricarde, des plèvres, des muqueuses du larynx, de l'estomac, de l'intestin grêle Rate volumineuse, tissu brunâtre, assez résitant; pulpe réduite. Le foie volumineux, rouge-brun, offre un aspect marbré particulier dû à des taches jaunâtres en foyers, très visibles sur la coupe. Vessie pleine.*

L'examen microscopique révéla l'existence d'une dégénération parenchymateuse (granulo-graisseuse) très avancée du myocarde, de l'épithélium rénal. Les cellules hépatiques contenaient un grand nombre de granulations graisseuses, leur noyaux et leur contours étaient normaux.

Des recherches au moyen de réactifs colorants appropriés ne permirent pas de découvrir des microbes dans les organes, la rate, les centres nerveux, etc. *Les cultures restèrent également sans résultats.*

L'expertise chimique du contenu de l'estomac, de l'intestin, des urines, fut faite par le Prof. Krastchmer; elle ne fit constater la présence ni de poisons métalliques, ni d'alcaloïdes végétaux quelconques. *Des traces de corps de la nature des ptomaïnes furent retirées des matières prises sur le cadavre, mais leurs caractères ne présentaient rien de particulier.*

Les phénomènes morbides extrêmement graves, observés dans ce cas jusqu'ici unique, présentent des analogies frappantes avec certains faits de botulisme. Chez plusieurs singes, auxquels nous avons fait ingérer du jambon d'Ellezelles et qui sont morts en quelques heures, ont évolué des symptômes identiques.

D'après Brosch, ce cas aurait de réelles affinités avec la forme grave, paralytique des empoisonnements par les moules et des rapports cliniques et anatomo-pathologiques si intimes avec les accidents de botulisme, d'ichtyosisme, qu'on ne devrait pas hésiter à admettre leur nature commune.

Nous croyons, pour notre part, qu'en l'absence de preuves directes il y a lieu d'être réservé sur ce point. Néanmoins, il ne paraît nullement impossible que les huîtres, les moules ou d'autres mollusques puissent devenir le siège d'altérations identiques à celles qui donnent au jambon, aux saucisses, aux conserves, etc. leurs redoutables propriétés.

Nous nous sommes demandé si le principe actif du botulisme ne trouverait pas dans le foie de la moule ou dans des substances albuminoïdes, dont se constituent ces animaux, des conditions exal-

tant son activité. A la IV[e] partie de ce mémoire sont rapportées quelques expériences instituées en vue de vérifier cette hypothèse.

En résumé, — qu'il soit provoqué par l'ingestion de boudins, de jambon, de conserves, de poissons, etc. — le SYNDRÔME BOTULINIQUE consiste essentiellement en un ensemble de phénomènes neuro-paralytiques : troubles sécrétoires des premières voies et paralysies motrices symétriques, totales ou partielles, dépendant très probablement de lésions de la moelle-allongée, du bulbe, principalement des noyaux d'origine de divers nerfs cérébraux, et des cornes antérieures de la moelle épinière.

Il se caractérise : — 1° par un arrêt de sécrétion ou une hypersécrétion de la salive et des mucosités bucco-pharyngées;

2° par une ophtalmoplégie externe et interne plus ou moins complète (blépharoptose, mydriase, paralysie de l'accommodation, diplopie, strabisme interne);

3° par de la dysphagie, de l'aphonie, de la constipation rebelle, de la rétention des urines;

4° par un affaiblissement général de la contractilité de tous les muscles volontaires;

5° par l'absence d'un état fébrile, de troubles de la sensibilité générale et de l'intelligence.

6° A cet ensemble phénoménal s'ajoutent souvent des troubles de la respiration et de la circulation, qui peuvent aboutir à une mort plus ou moins rapide par paralysie bulbaire;

7° enfin, les manifestations caractéristiques ne surviennent, au plus tôt, que douze à vingt-quatre heures après l'ingestion des aliments. Elles sont souvent précédées de troubles gastro-intestinaux passagers, apparaissent graduellement et persistent pendant des semaines.

L'autonomie du syndrôme esquissé ci-dessus nous semble assurée. A part quelques divergences de détail, il s'est rencontré dans l'immense majorité des cas. Au surplus, il est facilement diagnosticable et correspond à une entité nosographique bien définie.

En l'absence d'un commémoratif, on ne pourrait guère le confondre qu'avec certaines affections étudiées par les neuro-pathologistes dans ces dernières années : la *paralysie bulbaire asthénique* de STRÜMPELL ou *syndrôme* d'ERB, la *polio-encéphalo-myélite subaiguë*, *certaines formes d'ophtalmoplégie*, etc.

Les rapports nosologiques incontestables de ces divers états morbides avec le botulisme n'ont pas été encore signalés jusqu'ici. Ils nous paraissent d'autant plus dignes d'attention qu'on tend aujourd'hui à attribuer le syndrôme d'ERB et d'autres affections localisées de l'axe cérébro-spinal

à des altérations des cellules nerveuses produites par des toxines microbiennes (1).

Nous nous proposons de revenir sur cette question très actuelle dans la troisième partie de ce mémoire, après avoir exposé les résultats de l'étude expérimentale du botulisme et les lésions histologiques des centres nerveux qui lui sont propres.

Lésions du botulisme et de l'ichtyosisme. — S'il est un point sur lequel les auteurs semblent d'accord, c'est bien l'absence de toute lésion organique spéciale, caractéristique et suffisante pour expliquer la terminaison souvent fatale des accidents botuliniques (2).

Les protocoles d'autopsies, soigneusement faites (3), se bornent généralement à enregistrer l'existence d'un état d'*hyperémie générale de la plupart des organes, principalement des méninges, des bronches, des poumons, du tube digestif, du foie, des reins,* etc. Cette congestion passive s'expliquerait tout naturellement, d'après le plus grand nombre des observateurs, par l'affaiblissement de l'action cardiaque et les embarras de la respiration aux dernières périodes de la maladie.

Du côté de l'estomac et de l'intestin, plus particulièrement, on a noté assez souvent des traces d'action locale; outre l'hyperémie, on a signalé du *ramollissement des tuniques viscérales, des érosions, des ulcérations peu étendues.*

Enfin, dans les méninges, l'encéphale, la moelle allongée on a trouvé bon nombre de fois, à côté de l'*hyperémie et de l'œdème, de petits foyers hémorragiques.* La substance médullaire est parfois ramollie.

Du Mesnil (4) est un des rares auteurs qui aient constaté des lésions des nerfs périphériques; il a vu des ecchymoses le long du nerf vague, phrénique et grand symphatique, avec hyperémie du névrilème.

Malheureusement, jusqu'ici ces lésions macroscopiques n'ont guère été contrôlées par l'étude histologique. Les seules recherches de cet ordre, que nous ayons pu mettre à profit, sont celles de Souchay, et encore

(1) W. de Holstein : *La paralysie bulbaire asthénique ou syndrôme d'*Erb; Sem. méd., n. 6, 1896.

(2) Cf. Müller, Böhm, Husemann, etc. Presque tous les observateurs reconnaissent que la rigidité cadavérique est très précoce et la putréfaction exceptionnellement tardive.

(3) Eichenberg : *Ueber Vergiftung durch Wurstgift im Anschluss an beobachtete Fälle*; Inaug. Diss. Göttingen, 1880. — Souchay : *Zur Kentniss der Wurstvergiftung*; Inaug. Diss. Tübingen, 1889. — Kaatzer : Loc. cit., p. 78.

(4) Loc cit.



cet auteur n'a pu examiner (1) dans trois cas qu'un petit nombre d'organes, tels que les reins, le foie, la rate, etc. qui lui avaient été remis par les médecins-légistes. Un examen systématique de tous les organes, par les multiples procédés dont dispose la technique microscopique, fait donc complètement défaut.

Quant au système nerveux central et périphérique, son étude histo-pathologique n'a pas encore été abordée jusqu'à ce jour.

Quoiqu'il en soit, SOUCHAY croit pouvoir établir l'*absence de toute altération d'origine inflammatoire dans le tractus intestinal.* A part la congestion passive de l'intestin, des poumons, du cerveau, des reins, il n'a observé qu'une seule fois d'autres lésions correspondant à celles de l'*hépatite interstitielle.* Il ne signale aucune des dégénérescences parenchymateuses du foie, des reins, etc. si fréquentes dans les affections d'origine toxique ou microbienne.

Enfin, après un examen minutieux fait à l'aide de méthodes appropriées de coloration, il conclut que *les micro-organismes font complètement dans les tuniques de l'estomac de même que dans la profondeur des tissus du foie, des reins et de la rate.*

Les autopsies de deux des victimes des accidents d'Ellezelles ont révélé l'existence de lésions anatomiques plus graves que celles trouvées généralement dans les accidents par des saucisses, etc.

Tout d'abord, le jambon en question paraît bien avoir déterminé des altérations profondes des parois stomacales. Il est difficile d'admettre que le ramollissement, la fragilité extrême de ces parois, constatés dans deux autopsies faites au plus tard 24 h. après la mort, soient dûs exclusivement à des modifications cadavériques. Nous croyons plutôt à l'existence d'un processus intense d'infiltration inflammatoire d'origine locale. Nous sommes, d'ailleurs, confirmé dans cette opinion par les résultats de nos expériences sur les animaux auxquels nous avons fait ingérer du jambon suspect. *Chez le cobaye, le lapin, on observe des altérations des parois de l'estomac des plus manifestes, se traduisant par des lésions inflammatoires graves allant jusqu'à la nécrose.*

D'autre part, nous avons trouvé de la dégénérescence trouble et granulo-graisseuse du foie et peut-être des reins, d'origine toxique, chez l'une des victimes. Des lésions analogues existent chez les animaux nourris avec les produits alimentaires suspects et chez ceux qui ont ingéré les microbes particuliers que nous en avons isolés, ainsi qu'on le

(1) Et pas toujours dans des conditions favorables. Dans un cas, la mort remontait à 7 jours et les organes n'avaient pas été mis dans un liquide conservateur.



verra au chapitre consacré spécialement à l'anatomie pathologique du botulisme.

Le seul point sur lequel nos observations et celles de SOUCHAY concordent pleinement, c'est la *rareté extrême des microbes* et l'absence même d'espèces particulières, caractéristiques dans les organes internes. Nous apportons à cette constatation non seulement l'appoint de nos examens microscopiques des organes humains et des organes de nombreux animaux, mais encore les résultats d'une méthode de recherche beaucoup plus délicate, la mise en culture. (Cf. III[e] partie, *Étude bactériologique*.)

Les lésions rencontrées dans l'ichtyosisme, à en croire des auteurs nombreux, ne seraient ni plus caractéristiques, ni plus constantes que celles du botulisme.

SCHREIBER n'a trouvé qu'une infiltration pneumonique due à l'introduction de particules alimentaires dans les voies respiratoires. VON ANREP signale, à titre d'altérations macroscopiques les plus constantes, d'après les autopsies du D[r] TCHOUGUINE, une congestion veineuse notable des méninges, du cerveau, des poumons, des reins, du foie, etc. « Le foie, « de plus, est friable; sa surface est d'un aspect argileux et ses lobules sont « mal déterminés... Le muscle cardiaque a été trouvé mou et jaunâtre. « La muqueuse stomacale pour toute altération présente des taches hé« morragiques punctiformes. Il y a, en outre, de l'entérite folliculaire (1). »

Pour AROUSTAMOFF, toutes les lésions sont dues à l'asphyxie.

Une étude histologique des principaux organes, du système nerveux, etc. fait défaut. SCHREIBER seul fournit quelques renseignements à ce sujet. Il dit avoir soumis les centres nerveux, la moelle allongée, la moelle épinière, les nerfs oculo-moteurs et glosso-pharyngiens à des recherches microscopiques approfondies. Les coupes colorées n'ont montré aucune espèce de lésion appréciable.

Bref, l'anatomie pathologique tout entière des accidents appartenant au botulisme, à l'ichtyosisme, etc. nous est pour ainsi dire inconnue; elle doit, dans tous les cas, être refaite en mettant en œuvre les méthodes perfectionnées d'investigation que les histologistes et les neuro-pathologistes nous ont fournies en ces dernières années.

A notre grand regret, les cas d'Ellezelles n'ont guère contribué directement aux progrès de cette question, puisque nous n'avons pas même pu mettre à profit, pour une étude microscopique approfondie, les quelques organes humains provenant des autopsies. Afin de combler en partie cette grave lacune dans nos recherches sur la pathogenèse du botulisme,

(1) Loc. cit., p. 353.



nous renvoyons aux recherches systématiques dont les lésions obtenues expérimentalement chez les animaux ont été l'objet. (Cf. III[e] partie, *Anatomie pathologique.*)

VII. Mode de préparation, état de conservation, etc. des aliments ayant déterminé des accidents botuliniques.

Il reste, pour terminer cette étude comparative, à rechercher quelle influence l'on peut attribuer au mode de préparation et à l'état de conservation des divers produits alimentaires sur la genèse des troubles morbides comparables à ceux observés à Ellezelles.

En d'autres termes, nous nous sommes demandé si certaines circonstances extérieures n'ont pas joué un rôle dans le développement des propriétés morbifiques spéciales reconnues à des viandes, à des poissons, etc. et nous avons voulu savoir si le jambon d'Ellezelles s'est trouvé dans des circonstances analogues.

En ce qui concerne plus particulièrement les accidents provoqués par les saucisses, leur fréquence en des régions déterminées de l'Allemagne du Sud et leur extrême rareté partout d'ailleurs, même dans des régions voisines, sembleraient indiquer qu'il doit y avoir des *conditions particulières de fabrication ou de conservation, auxquelles les produits de la Souabe wurtembourgeoise doivent leur triste célébrité.*

MÜLLER (1) croyait trouver la raison de leurs dangereuses propriétés dans la pratique défectueuse suivie pour la confection de ces comestibles. — « *Leur préparation*, dit-il, *est complètement différente dans le Wurtemberg,* « *de celle adoptée ailleurs.* » — *Il attache une grande importance à la facilité très grande avec laquelle les saucisses de ce pays entrent en décomposition et il l'attribue à diverses causes : à une cuisson et à un fumage insuffisants et intermittents, à l'addition de certains ingrédients qui hâteraient la putréfaction, tels que du lait, de la mie de pain, de la cervelle, du sang, des raisins, etc.*; *à un excès d'humidité, etc.* (2).

Ces particularités du mode de préparation peuvent n'être pas sans effet sur les altérations qui donnent aux saucisses leurs propriétés nuisibles. Nous reviendrons sur l'action favorisante *des raisins, des sucres,* etc. à l'occasion de nos recherches expérimentales. Mais, il faut bien reconnaître qu'aucune de ces particularités ne saurait jouer un rôle prépondérant, décisif, puisqu'elles font défaut pour la préparation de saucisses

(1) Loc. cit., 1870, p. 35.

(2) Cf. OSTERTAG : Loc. cit., p. 500.



qui se sont montrées tout aussi dangereuses que les boudins wurtembourgeois, et qu'il ne peut pas en être question dans les cas de botulisme déterminés par du jambon, des conserves, du poisson, etc.

Le mode de confection des saucisses, incriminées d'ailleurs à juste titres, offre, cependant, un ensemble de particularités méritant de fixer l'attention.

Tout d'abord, ces saucisses se caractérisent par *leur grand volume, leur masse considérable*. Elles pèsent souvent, d'après Müller, quatre à six livres. On les prépare avec du sang de porc, de mouton, de bœuf additionné de foie, de poumons hâchés et mêlés avec des fragments de graisse, le tout tassé dans des enveloppes épaisses, fournies par le cæcum, la vessie ou l'estomac du porc. On soumet, ensuite, ces gros boudins à l'action de l'eau bouillante pendant quelques temps, puis on les fume dans un feu de bois. Schlossberger, Müller (1), etc. nous apprennent que, pour donner de l'arôme aux boudins, jadis on y incorporait souvent du sang de bœuf déjà en décomposition depuis plusieurs jours.

Il résulte de cette manière de préparer les saucisses une première conséquence : *il est fort difficile, impossible même, de détruire les germes à l'intérieur de ces masses de matières fermentescibles où ils ont été fatalement introduits en grand nombre* (2).

D'autre part, l'occlusion de la masse dans une membrane épaisse, imperméable, masse privée d'air par l'ébullition, doit créer des *conditions favorables aux fermentations anaérobies*.

En outre, il a été constaté que les accidents surviennent ordinairement au printemps, en avril. Or, les saucisses en question se préparent au commencement de l'hiver, à l'époque habituelle de l'abattage des porcs engraissés. *Ce sont donc les plus anciennes, celles conservées le plus longtemps* qui donnent lieu à des accidents (3).

Ces faits n'avaient pas échappé à la perspicacité des anciens auteurs.

---

(1) Loc. cit., p. 35, 1870.

(2) Müller (loc. cit., p. 28) fait remarquer qu'on prépare des boudins de sang, de foie très volumineux, allant parfois jusqu'à peser 12 à 15 litres, en Westphalie, en Thuringe, etc., et que, cependant, on n'y observe guère d'accidents. Il en conclut, avec raison, que le volume *seul* des saucisses ne suffit pas pour nous donner la raison des propriétés dangereuses des produits fabriqués dans les provinces voisines.

(3) Ostertag (loc. cit., p. 500) insiste également sur ce fait qu'il s'agit de saucissons destinés à être conservés (*Dauerwürste*), bien que par leur composition ils se prêtent mal à une longue conservation. Dans l'Allemagne du Nord, les produits de ce genre se préparent uniquement avec de la chair musculaire.



D'après Schlossberger, Husemann (1), etc. le poison botulinique résulterait de fermentations lentes de matières animales à l'abri de l'oxygène atmosphérique.

Toutes les matières alimentaires, qu'on a jusqu'ici incriminées parce qu'elles avaient été cause d'accidents botuliniques, se sont trouvées dans des conditions de préparation et de conservation très peu différentes de celles décrites pour les saucisses.

Les recherches, que nous avons faites dans les relations les plus détaillées, nous autorisent à établir sans hésitation ce rapprochement, à coup sûr, curieux et intéressant.

Quand du *jambon* a été en jeu, comme à Ellezelles, il s'agit d'une masse volumineuse de viande crue, destinée à être consommée après des mois de conservation, sans avoir été soumise à aucune espèce de stérilisation avant le salage et qui est demeurée des semaines plongée au sein d'une eau salée (2), dans des conditions d'anaérobiose à peu près complètes. De même, les *conserves de viande en boite* constituent, évidemment, un milieu privé d'air et d'oxygène, grâce à leur mode même de fabrication par le procédé Appert; les microbes résistants, les spores de certains anaérobies peuvent s'y développer après coup, si la stérilisation n'a pas été absolue (3). Les *pâtés de gibier*, recouverts de graisse fondue, sont encore dans le même cas. Les *viandes salées*, *marinées* ne diffèrent en rien, quant à leur préparation, etc. du jambon.

En somme, toutes ces matières alimentaires ont été dans des conditions qui favorisent les fermentations à l'abri de l'air (4) et permettent l'accumulation des produits toxiques auxquels elles donnent naissance.

---

(1) Cf. Husemann : Encyclop., p. 4, vol. XV, art. Würstgift; — et Maschka : Handb. d. ger. Med., 1882.

(2) On sait que les viandes salées, plongeant dans de la saumure, ne sont nullement protégées, par la présence du sel de cuisine, contre certaines altérations d'origine microbienne. Cf. Arnould : *Viandes salées et fumées*; Revue d'Hygiène, p. 985, 1895.

(3) Nous ne prétendons pas que les viandes ne puissent pas acquérir des propriétés dangereuses en un temps très court, dans des circonstances données, et exposer à des accidents botuliniques. Mais il est rare qu'un produit alimentaire fraichement préparé ait provoqué des accidents. Müller (loc. cit., p. 36), dans 33 cas de botulisme dûs à des saucisses, a constaté 20 fois que les produits incriminés dataient de plus de six jours.

(4) La question de savoir si des microbes vivants peuvent exister dans des boites soumises à 120° a été très discutée (Cf. Poincaré : *Recherches expérimentales sur l'action toxiques des conserves*; *Revue d'hygiène*, 1888, p. 207. — Fernbach : *De l'absence des germes irrants dans les conserves*; Ann. de l'Inst. Pasteur, 1888, p. 279). — Sforza et Caporaso : *Contribuzione allo studio delle conserve alimentari*; Giorn. med. del real. Esercito, 1889. — Remlinger : *Les accidents causés par les viandes*



Aussi, dans aucun des cas de botulisme, publiés jusqu'ici, on n'a pu incriminer une viande de boucherie, un produit alimentaire se mangeant à *l'état frais* ou récemment préparé et qui aurait été exposé librement à l'action de l'air. Chaque fois, il est question de *conserves, de substances animales, telles que du jambon, des saucisses, des viandes fumées ou salées, des pâtés, etc. ayant eu le temps de s'altérer pendant des semaines avant d'être consommées.*

Enfin, une dernière particularité commune aux conditions dans lesquelles se présentent tous les aliments qui ont causé des accidents botuliniques, c'est leur *état de crudité* au moment où on en fait usage. Toujours, d'après les observations que nous avons pu lire, il s'est agi de mets consommés sans avoir été soumis à l'action du feu ou, tout au moins, à une cuisson complète.

Ainsi, on ne connaît aucun cas de botulisme dû à du jambon bouilli, et il est absolument exceptionnel que des accidents aient pu être rapportés à des saucisses cuites. KERNER (1) affirme que les boudins, soumis à l'ébullition n'ont jamais provoqué des accidents. On vu un restant de saucisse, mangé à l'état crû, produire des accidents très graves, tandis que cette même saucisse, cuite au préalable, s'était montrée inoffensive.

Quant aux conserves en boîte, les pâtés de gibier, la tête pressée, les viandes fumées et salées, ce sont précisément des comestibles dont on fait usage sans leur faire subir aucune préparation.

On serait en droit de conclure, a priori, de ces faits que le principe nuisible du jambon, des saucisses, des conserves, etc. ne résiste pas à l'action d'une température quelque peu élevée. Nous prouverons, en effet, qu'une température voisine de 70° suffit pour enlever au jambon d'Ellezelles, comme aux produits de culture du microbe qui en a été isolé, presque toute action sur les animaux.

Le même concours de circonstances, dont nous venons de faire ressortir le rôle, se rencontre dans les cas d'ichtyosisme si fréquents en Russie.

Les poissons, esturgeons, sterlets, saumons, qui y provoquent des épidémies, sont souvent de très forte taille. Pêchés à l'embouchure du

---

conservées en boites; Ann. d'Hygiène, sec. 3, vol. XXXVI, n° 11, 1896. Il nous paraît clair que de temps en temps les opérations de stérilisation n'atteignent pas leur bùt et que le contenu de certaines boîtes peut se corrompre; la preuve, d'ailleurs, en est fournie par le bombage du couvercle et la présence de gaz mal odorants.

(1) Cité d'après MÜLLER : Loc. cit., p. 322, 1869.



Volga et sur les côtes de la Caspienne, ces poissons connus sous le nom de «*poissons de Perse*» sont apportés aux grands ateliers de salage du Volga. Là, après les avoir dépecés et taillés en gros morceaux, on les frotte de sel et on les enfouit en terre, avec de la glace, dans des caisses de bois appelées « *Wichoden* ». Ils y demeurent pendant plusieurs semaines et sont ensuite débités pendant le carême très long des Slaves par toute la Russie. *On les mange tels quels, à l'état crû ou parfois légèrement rôtis.*

Il résulte de nombreux témoignages concordants (1) *que ces mêmes poissons consommés frais, sur place, ou bouillis, après avoir été salés, n'ont jamais provoqué d'accidents.*

Enfin, il est parfaitement établi que certaines régions d'un même poisson se sont montrées parfois seules douées d'action (2). Selon les médecins russes, le lieu d'élection pour la formation des substances dangereuses serait les viscères, le foie, le tube digestif, les ovaires.

Des constatations analogues ont été faites pour d'autres produits alimentaires. Les parties centrales des gros boudins, notamment, ont souvent paru plus aptes à provoquer des accidents.

Des faits très probants à cet égard ont été rapportés par KERNER, SCHRÖTER (3), PURCKHAUER (4). KAATZER (5), dans les cas auxquels il a eu affaire, a constaté que les propriétés nuisibles des saucisses diminuaient manifestement du centre vers la périphérie.

Les médecins d'Ellezelles ont également noté que le lard, les parties extérieures du jambon avaient donné lieu à des accidents moins graves et même avaient été consommées sans inconvénient. GROENOUW a établi aussi l'absence d'action de la graisse du jambon dans les observations résumées, p. 239.

(1) Cf. HUSEMANN : Toxikol., vol. I, p. 332.

(2) Cf. COHN : Loc. cit., p. 154. La tête, dans l'observation de cet auteur, aurait contenu le principe nuisible en plus grande quantité que le tronc. La queue a été mangée sans provoquer d'accidents. — SCHMIDT (loc. cit., p. 43), affirme également que la substance toxique n'est pas répartie dans toute la masse, mais concentrée en certains points.

(3) Würtemb. Corresp., Bl. XXX, 231. Cité d'après MÜLLER, p. 28, 1870. — Un paysan mourut de botulisme après avoir mangé les parties centrales d'un gros boudin de sang, parties que sa femme avait enlevées avec un couteau parcequ'elles lui semblaient gâtées. Tout le ménage mangea le reste du boudin et fut épargné. KERNER et bien d'autres auteurs rapportent des faits identiques.

(4) *Zur Casuistik der Allantiasis*; Aerztliches Intelligenzblatt, n° 24, 1877.

(5) Loc. cit., p. 75. Le domestique, auquel on avait donné les parties périphériques d'un boudin absolument sain d'aspect et d'odeur, parce qu'elles *paraissaient un peu desséchées et trop fortement fumées*, resta seul indemne. Tous les autres consommateurs, au nombre de trois, furent gravement malades; l'un d'eux mourut,



Avant de terminer ce chapitre, nous devons insister encore sur l'*état de conservation très variable* des aliments auxquels on a reconnu le pouvoir de provoquer des phénomènes de botulisme.

C'est presque un lieu commun que d'invoquer la décomposition putride dont les saucisses incriminées seraient le siège, comme cause de leur pouvoir nuisible. Beaucoup d'auteurs se repètent à ce propos et admettent, sans discusion, avec MÜLLER, que les boudins dangereux se reconnaissent rien qu'à leur mauvaise odeur, leur goût désagréable, leur consistance flasque, etc. Bref, leur état de putréfaction plus ou moins avancée trahirait déjà extérieurement les propriétés redoutables, dont elles seraient douées. On signale souvent, en outre, la présence de moisissures.

Cette affirmation, qui n'a pas peu contribué à faire considérer le botulisme comme une intoxication putride banale, a eu, cependant, des contradicteurs de tout temps et elle se trouve formellement démentie dans nombre d'observations. On pourrait citer bien des cas, parfaitement authentiques, d'accidents dûs à des saucisses auxquelles on n'est pas parvenu à reconnaître la moindre apparence de putréfaction (1).

Aussi, contraints par l'évidence, KERNER, CHRISTISON, HUSEMANN, etc. pensent qu'il s'agit d'une « *putréfaction modifiée* » (2), d'un état de décomposition spécial. D'autres (3) soutinrent même que les saucisses doivent leurs propriétés à une fermentation spécifiquement distincte de la putridité habituelle des matières albuminoïdes.

SCHLOSSBERGER (4), allant plus loin, prétendit que les saucisses perdent parfois complètement leur action nuisible sous l'influence de la putréfaction; une décomposition avancée, d'après HUSEMANN (5), avec formation d'acide sulfhydrique, supprimerait, sinon les propriétés toxiques, du moins leur action spécifique.

Aussi bien, rien ne prouve que l'état de putréfaction, sous lequel les saucisses se présentent par le fait même de leur préparation défectueuse et de leur longue conservation, n'est pas accidentel et ne constitue pas un simple épiphénomène. Au point de vue de la pathogénie du botulisme, le rôle de la putridité devient absolument négligeable s'il est démontré, ne fut-ce que dans un seul cas, qu'elle a fait totalement défaut à des produits alimentaires dont les propriétés dangereuses ont été dûment établies.

---

(1) Cf. KAATZER, entre autres.

(2) Toxikologie, vol. I, p. 321 : « *Modificirte Faülniss.* »

(3) Cf. ROTH et LEX : *Handbuch der militär Gesundheitspflege*; vol. II, p. 604, 1875.

(4) Cf. *Ueber die neueren Versuche zur Aufklärung des Wurstgiftes;* Virchow's Archiv., 1857.

(5) Loc. cit., p. 321, vol. I.

Or, il existe, comme nous l'avons déjà dit, des cas de ce genre. Le jambon d'Ellezelles, certainement, n'offrait aucun des caractères objectifs de la décomposition putride; extérieurement, rien ne permettait de le considérer comme une viande pourrie. L'autre jambon, au contraire, était envahi par des processus vulgaires de décomposition, et il a été consommé sans provoquer aucun accident ni chez l'homme, ni chez les animaux.

Il en est de même des poissons salés de la Russie. SCHMIDT (1) assure qu'ils ne paraissaient nullement altérés, du moins extérieurement, dans des cas où leur ingestion a fait de nombreuses victimes. Décomposés, des poissons ayant occasionné des accidents mortels seraient devenus tout à fait inoffensifs (2).

Les auteurs russes sont unanimement d'accord pour affirmer que les altérations qui rendent les poissons salés si pernicieux doivent être essentiellement différentes de la putréfaction.

Étudiant comparativement sous le microscope des fragments de chair d'un esturgeon sain et d'un esturgeon qui avait provoqué des accidents nombreux, SCHMIDT n'a trouvé aucune différence dans leur structure. En outre, il n'a constaté la présence que d'un très petit nombre de microbes dans le poisson nuisible. *Ils manquaient même complètement dans la plupart des préparations, aussi bien dans celles des animaux sains que dans les autres.*

Les poissons, examinés par AROUSTAMOFF, n'offraient pas, non plus, de traces de décomposition putride. Mais, dans leurs chairs, contrairement aux observations de SCHMIDT, fourmillaient des bactéries faciles à cultiver et peu caractéristiques d'ailleurs.

L'influence qu'un processus concomittant de putréfaction banale pourrait exercer sur les altérations spéciales des matières albuminoïdes, capables de provoquer le botulisme, mérite d'être étudiée expérimentalement. On trouvera, dans la deuxième partie de ce mémoire, des recherches qui montrent d'une manière positive jusqu'à quel point les propriétés dangereuses du jambon d'Ellezelles auraient pu s'atténuer par le développement d'agents saprogènes.

---

(1) Loc. cit., p. 51

(2) Cf. COHN, p. 159, loc. cit., et : v. ANREP : Loc. cit., p. 348. Cet auteur insiste également sur la distinction qu'il faut établir entre la décomposition et les altérations du poisson salé. « Tout porte à croire, dit-il, que la substance toxique du poisson prend naissance au milieu de circonstances d'un ordre particulier, encore obscures pour nous, mais « qui diffèrent essentiellement des conditions ordinaires de la putréfaction de la chair de « poisson. »

VIII. Nature et causes du botulisme, de l'ichtyosisme, etc.

Tout est hypothèse dans cette question car la théorie a devancé les faits et l'on peut répéter aujourd'hui, en toute vérité, ces mots que FABER (1) écrivait en 1862 : « le botulisme, ses causes et sa nature, constituent une énigme médicale qui attend encore sa solution. »

Parmi les diverses théories imaginées tour à tour, trois ont prévalu : chacune d'elles marque, pour ainsi dire, une étape dans l'évolution des doctrines pathologiques.

Pour KERNER et d'autres après lui, les troubles botuliniques seraient dûs à une altération du grand sympathique. Cette théorie, dit BÖHM (2), date de l'époque où l'on incriminait le système ganglionnaire chaque fois qu'on était à court d'une explication pour un phénomène pathologique quelconque. Le mystère, dont les fonctions du grand sympathique sont restées si longtemps entourées, encourageait les spéculations.

Plus tard, on supposa l'existence d'une dyscrasie spéciale, d'une modification plus ou moins durable et profonde du sang ayant son rétrécissement consécutif sur le fonctionnement de l'axe cérébro-spinal. Delà la comparaison de BÖHM (3), de HUSEMANN qui rapprochent le botulisme du diabète sucré au point de vue de sa pathogénèse.

D'autres auteurs, parmi lesquels PURCKHAUER (4), attribuent ses manifestations caractéristiques à des paralysies plus ou moins complètes d'origine périphérique. Les fibres lisses et striées de certains groupes musculaires seraient directement atteintes dans leur contractibilité. A l'appui de cette manière de voir, on invoque la rigidité cadavérique précoce et très prononcée des sujets ayant succombé à des accidents botuliniques, la lenteur de la décomposition, les troubles sécrétoires, la constipation, etc.

Mais, l'opinion la plus commune et la seule qui ait prévalu voit dans le botulisme une affection nerveuse déterminée par un poison formé au sein des matières alimentaires avariées ou, après leur ingestion dans l'économie. Ce toxique exercerait une action paralysante sur des régions limitées du système nerveux central ou périphérique, à l'instar de nombreux poisons végétaux tels que l'atropine, la nicotine, la coniïne, etc. (5).

---

(1) Zeitschrift für Staatsarzneikunde, 1862.

(2) Loc. cit., p. 236.

(3) Ibidem, p. 236.

(4) *Zur Casuistik der Allantiasis*; Bresl. ärztliches Intelligenzbl., nº 24, 1887, p. 257.

(5) Cf. HUSEMANN : *Encyclopädie*, Art. *Wurstgift*.

Cette théorie, dans l'état actuel de nos connaissances, est seule acceptable et nous aurons l'occasion, par la suite, de l'appuyer sur des faits expérimentaux et sur des observations anatomo-pathologiques qui ne laissent aucune prise au doute.

Bien qu'elle semble à peine discutable aujourd'hui, pendant bien longtemps on n'a pu l'admettre qu'à titre d'hypothèse. La vraisemblance lui faisait même défaut. En effet, le poison botulinique par ses effets à longue portée, l'apparition tardive de ses symptômes, ses manifestations si spéciales ne pouvait guère entrer en comparaison avec aucun des alcaloïdes végétaux ou des poisons connus à l'époque où des toxicologistes de grand renom s'efforçaient d'émettre une théorie sur son mode d'action. BÖHM (1) exprimait clairement cette manière de voir quand il constatait « que la physiologie pathologique du botulisme demeure « enveloppée d'obscurités profondes et qu'il faut reconnaître la seule « chose bien démontrée à son sujet, c'est-à-dire la différence radicale « qui sépare cette forme d'intoxication de toutes celles décrites et l'absence « complète de points de comparaison entre elles et les accidents en « question. »

Grâce aux progrès récents de la toxicologie, nous avons appris à connaître des poisons qui se caractérisent, comme celui du botulisme, par l'apparition tardive de leurs manifestations et la longue persistance de leurs effets (2). La découverte des toxines microbiennes, en particulier, nous en a fournis dont l'action porte d'une manière élective sur l'axe cérébro-spinal et sur certaines de ses régions.

Les hypothèses n'ont pas manqué au sujet du poison qui déterminerait, pour beaucoup d'auteurs, les phénomènes botuliniques. — Elle serait longue à dresser la liste de tous les corps chimiques, plus ou moins bien définis, parmi lesquels on a voulu le découvrir. KERNER (1820) incriminait un acide gras; JÄGER (1823), l'acide picrique; EMMERT (1815), l'acide cyanhydrique; SALADIN (1833), WITTING, certains produits empyreumatiques, entre autres, l'acide pyroligneux; DANN (1849), l'acroléine; SERRES et LUSSANA, la créosote. BUCHNER et SCHUMANN (1829) croyaient pouvoir l'identifier avec un acide gras particulier, auquel ils donnèrent le nom d'acide botulinique.

D'autres le cherchèrent parmi les corps hypothétiques désignés sous le nom de ferments catalytiques et créés de toute pièce par le génie de

(1) Loc. cit., p. 236.

(2) Abrine, ricine, phalline, parmi les toxalbumoses d'origine végétale, et les toxines microbiennes dont le nombre va en augmentant chaque jour.



LIEBIG (1841). On le comparait avec les *miasmes*, les *effluves*, les *virus* et WEISS (1824) s'imaginait qu'il modifiait chimiquement le sang à la manière du miasme typhique.

Enfin, après que KASTNER eut émis l'idée qu'il s'agissait peut-être d'un *alcaloïde putréfactif*, SCHLOSSBERGER (1) soutint avec autorité que le botulisme est une intoxication par des *bases ammoniacales volatiles*, résultant d'une décomposition spéciale des matières protéiniques, bases voisines des redoutables alcaloïdes que les chimistes de l'époque venaient de découvrir : *coniine*, *nicotine*, *spartéine*.

Pendant bien des années, cette hypothèse ne trouva guère d'appui dans les analyses des chimistes qui s'étaient adressés aux produits suspects eux-mêmes; les recherches de HOPPE-SEYLER (2), faites en 1872, semblaient même démentir cette hypothèse. En effet, le célèbre chimiste-physiologiste ne parvint pas à retirer la moindre trace d'alcaloïdes par la méthode de STAS-OTTO de saucisses qui s'étaient montrées douées d'une grande activité.

Néanmoins, on persista à attribuer les accidents botuliniques à des poisons de nature basique et cette opinion ne fit que gagner du terrain par la suite. Actuellement encore, c'est la seule qui ait résisté à l'épreuve du temps.

La découverte des alcaloïdes cadavériques, des ptomaïnes, en 1870, vint à point pour donner à l'hypothèse de SCHLOSSBERGER le fondement sérieux qui lui avait fait défaut jusqu'alors.

Depuis longtemps, on avait songé à établir un parallèle entre les altérations s'accomplissant au sein des cadavres livrés à la putréfaction et les modifications chimiques auxquelles les saucisses et d'autres aliments doivent leurs propriétés nuisibles.

KERNER avait déjà fait remarquer que les conditions dans lesquelles les gros boudins du Wurtemberg deviennent dangereux ne diffèrent guère de celles où se trouvent les cadavres enfouis dans le sol.

Mais, ce fut surtout la découverte de ptomaïnes spéciales à action atropinique, entre autres, due à ZUELZER et SONNENSCHEIN (3), qui donna à la thèse de l'intoxication par des alcaloïdes de putréfaction les dehors d'une théorie scientifique.

Pour la consacrer définitivement, il n'y avait, semble-t-il, qu'à atten-

(1) *Das Gift verdorbener Würste mit Berücksichtigung seiner Analogen in andern thierischen Nahrungsmitteln;* Erster Artikel; Archiv für phys. Heilkunde, vol. I, Livr. supplém., 1852, p. 709.

(2) Cas de MÜLLER, à Calw. (cf. Würt. Corr. Blatt., nº 30, 1863).

(3) Cf. ZUELZER et SONNENSCHEIN : *Ueber das Vorkommen eines Alkaloïdes in putriden Flussigkeiten;* Berl. klin. Woch., 1869, p. 121.



dre les résultats de l'application des méthodes perfectionnées à l'analyse des matières suspectes. Ces méthodes devaient tôt ou tard aboutir à l'isolement de la ptomaïne spéciale au botulisme.

Malheureusement, la découverte de cette ptomaïne spécifique tarda pendant des années et peut-être bien l'attend encore.

EHRENBERG (1), le premier, isola des ptomaïnes définies de saucisses, dont l'ingestion avait causé de graves accidents. Sous la direction d'HOPPE-SEYLER et à l'aide de la méthode de BRIEGER, il en retira des quantités notables de produits alcaloïdiques. A côté de corps vulgaires, nés de la fermentation putride, d'indol, de scatol, etc. il obtint des bases qui ne manquent guère dans les matières animales livrées à la décomposition : *de la choline, de la neuridine, de la di- et triméthylamine et probablement aussi de la méthylamine.* — 300 Grammes de boudin donnèrent jusque un gramme de ptomaïnes.

Mais, aucune base spéciale produisant des phénomènes comparables à ceux déterminés chez l'homme par l'ingestion des saucisses n'y fut retrouvée, même à l'état de traces. EHRENBERG *ne parvint même pas à obtenir une ptomaïne toxique quelconque : la choline, la neuridine ne tuent les espèces habituelles qu'à dose élevée.*

Malgré l'insuccès de ces recherches, nombre d'auteurs (2) persistent à voir dans l'une ou l'autre des bases putréfactives le poison qui donne aux saucisses le pouvoir d'engendrer des accidents nerveux si caractéristiques. Ils ne mettent pas en doute que les processus de putréfaction banale puissent donner naissance à ce poison. « Si les résultats de l'analyse « chimique n'ont pas permis jusqu'ici d'isoler une ptomaïne capable « de déterminer des manifestations botuliniques bien nettes, ce ne peut « être qu'un effet du hasard » (3), d'après eux. EHRENBERG lui-même attribue l'insuccès de ses recherches à diverses circonstances : il croit que

(1) *Ueber einige in einem Falle von sogenannter « Wurstvergiftung » aus dem schädlichen Materiale dargestellte Fäulnissbasen, sowie über einige, durch Thätigkeit eines besonderen, im gleichen Materiale aufgefundenen, Bacillus gebildete Zerzetzungs-Producte* — Zeit. für phys. Chemie, vol. XI. 1887, p. 239.

De l'aveu même de l'auteur, les saucisses lui parvinrent assez longtemps après les accidents; elles étaient dans un état de décomposition avancée, car elles sentaient fort mauvais.

(2) Entre autres, HUSEMANN dans un travail récent paru dans le traité de PENZOLT et STITZING, p. 419. — OSTERTAG. (*Fleischbeschau*, p. 211) admet aussi qu'il s'agit de ptomaïnes issues d'une décomposition putride, mais il laisse ouverte la question de savoir si toutes les bactéries de putréfaction ont le pouvoir de déterminer des altérations des saucisses, etc. qui rendent ces aliments aptes à occasionner des phénomènes botuliniques, ou si ce pouvoir n'appartient qu'à des espèces déterminées.

(3) SOUCHAY : Loc. cit., p. 6.



l'analyse avait été entreprise trop tardivement et que les ptomaïnes les plus actives avaient disparu à cause du stade avancé de la décomposition. BRIEGER a démontré, en effet, que certaines bases putréfactives très toxiques sont altérables et se transforment aisément en corps plus simples, peu ou point actifs.

L'existence, parmi les alcaloïdes cadavériques nombreux découverts par BRIEGER et d'autres chimistes dans des matières animales putréfiées, de ptomaïnes tuant à dose très minime est, d'ailleurs, parfaitement démontrée. On a même cru en trouver dont les effets sur les animaux cadreraient assez bien avec les symptômes observés chez les sujets qui ont ingéré des saucisses, des poissons avariés.

C'est à la névrine ou à quelque base analogue qu'on a attribué surtout jusqu'ici le rôle de principe actif des viandes qui ont occasionné le botulisme (1).

Malheureusement, les bases de la série névrinique, la névrine de LIEBREICHT (1865) et de BRIEGER (1883) ne provoquent pas chez les animaux des symptômes comparables à ceux du botulisme. *Les phénomènes se rapprochent énormément de ceux de l'intoxication par la muscarine, mais l'action curarisante de la névrine est encore plus marquée* (2). Chez les chats, que nous considérons comme les animaux les mieux appropriés pour l'étude expérimentale du botulisme, on observe très souvent du *rétrécissement de la pupille,* au lieu de la dilatation extrême, qui est la règle dans les essais pratiqués avec le jambon d'Ellezelles, *des selles liquides abondantes, sanguinolentes*; *de l'émission involontaires des urines, du sperme; des convulsions*

(1) On sait, par les recherches de GRAM, de SCHMIDT et de WEISS, que cette base très vénéneuse peut se produire par une simple hydratation de la choline presqu'inoffensive, sous l'influence entre autres du développement de certaines bactéries. Elle apparait, au cours de la décomposition des viandes, vers le 7e ou le 8e jour, et tend à disparaître assez rapidement. GAUTIER (a) explique d'une manière un peu différente l'absence de ptomaïnes très actives, névriniques dans les produits putréfiés à l'air libre. Les bases, névrine et choline, et probablement leurs dérivés, ne proviendraient pas, comme la plupart des autres ptomaïnes, de la *décomposition directe des matières albuminoïdes,* mais se formeraient par simple dédoublement des lécithines ou des protagons, sous l'action de ferments solubles sécrétés par les microbes aérobies et anaérobies Ainsi s'expliquerait le fait, constaté par BRIEGER, que les bases névriniques se retrouvent en plus grande quantité lorsque les matières putrescibles sont largement exposées à l'air. Nous aurions affaire, d'après cet auteur, non pas seulement à des produits sécrétés par des microbes anaérobies, mais à des corps formés pour ainsi dire en dehors d'eux.

(2) Cf. KOBERT : *Intoxicationen,* p. 692.

(a) Cf. GAUTIER : *Les toxines microbiennes et animales;* 1896, p. 121.



cloniques, etc. toutes manifestations étrangères au botulisme (1). D'autre part, certaines parésies limitées caractéristiques et constantes chez ces animaux, *le prolapsus de la langue*, entre autres, ne sont signalées par aucun auteur (2).

L'analogie, qui existe entre les phénomènes cliniques du botulisme et ceux de l'ichtyosisme, aurait pu donner à penser que, parmi les ptomaïnes formées au cours de la décomposition de la chair de poisson, il s'en trouverait dont l'action ressemble davantage à l'état morbide produit par les saucisses, etc.

Certaines amines proprement dites toxiques, telles que l'*éthylidènediamine* $C^2H^4 (NH^2)^2$, découverte par BRIEGER en 1885, à côté de la neuridine et de la muscarine, dans de la morue pourrie, provoquent chez les cobayes, les souris, les lapins une intoxication qui rappelle de bien plus près que celle due à la névrine, les phénomènes pathologiques déterminés par un macéré du jambon d'Ellezelles. Elles produisent, chez le lapin, d'après BRIEGER (3), de la mydriase prononcée, une hypersécrétion des glandes bucco-pharyngées, de la dyspnée et de la faiblesse musculaire. Malheureusement les effets de l'éthylidènediamine sur le chat nous sont inconnus.

La *gadinine* et la *méthylguanidine* (4), qui ont la même origine, donnent également lieu à un ensemble de phénomènes toxiques qu'on pourrait rapprocher de la forme paralytique de l'ichtyosisme. BISCHOFF est d'avis que des bases volatiles, de la famille des méthyl- et éthylamines, ont été en jeu dans les accidents produits par les poissons avariés qui ont été observés par HIRSCHFELD (5).

Quoi qu'il en soit, aucun des alcaloïdes cadavériques, nés de la décomposition putride des matières animales ne peut être rendu responsable des phénomènes morbides décrits sous le nom de botulisme.

Il est très vraisemblable, pour les raisons exposées plus haut, que

(1) L'atropine, à très faible dose, a des effets antagonistes de ceux de la névrine et lui sert d'antidote.

(2) Ce qui prouve bien que les effets de la névrine ne peuvent pas être comparés avec ceux du poison botulinique, c'est que certains auteurs (a) attribuent des accidents alimentaires, consistant uniquement en phénomènes cholériformes, à la présence de cette base dans les produits avariés.

(3) Cf. *Ueber Ptomaïne*; 1885, p. 33; et : *Microbes, ptomaïnes et maladies*; trad. de ROUSSY et WINTER.

(4) *Unterschungen über Ptomainen*; 3. Theil, 1886. p. 33; et : *Ueber die Entstehung des Choleraroths sowie über Ptomaine aus Gelatine*; Deut. med. Woch., n° 22, 1887.

(5) Loc. cit., *Auszug aus dem Gutachten der gerichtlichen Chemikers Hern Prof.* BISSCHOFF; Vierteljahrschrift f. ger. Med., N. F., n° 43, p. 290, 1885.

(a) Cf. JESERICH : *Ueber einige Fälle von Wurst- und Fleischvergiftung.* — Hyg. Rundschau, n° 18, 1893.

les altérations auxquelles les saucisses, les poissons salés, le jambon, etc. doivent leurs propriétés dangereuses, sont différentes des modifications chimiques engendrées par la putréfaction. On doit admettre, dès lors, que ces produits alimentaires renferment des substances toxiques spécifiquement distinctes des ptomaïnes putréfactives.

Aussi le problème soulevé par la recherche du poison botulinique a-t-il paru bien près d'être résolu par la découverte, enfin réalisée, d'une base nouvelle extraite à la fois des aliments suspects, des urines et des organes de plusieurs personnes ayant succombé à des accidents d'ichtyosisme parfaitement caractérisés. Cette base alcaloïdique, incomplètement étudiée jusqu'ici au point de vue chimique et dont la formule reste inconnue, a été obtenue par von Anrep (1) en 1884. Kobert (2) lui a donné le nom de *ptomatropine*.

D'après ce toxicologiste distingué, elle représente indubitablement le principe actif auquel il faut imputer les phénomènes pathognomoniques du botulisme et de l'ichtyosisme, « les accidents consécutifs à l'inges-« tion de poissons pourris, de viandes décomposées (conserves, corned « beef, gibier), boudins wurtembourgeois, etc. » (3).

Par la méthode de Stas-Otto, de Dragendorff et de Brieger, v. Anrep a retiré des bases identiques d'un morceau d'esturgeon, du contenu stomacal et intestinal, du sang, des urines et des principaux organes de deux victimes. L'une des deux ptomaïnes isolées, la ptomatropine de Kobert, serait caractérisée par sa grande stabilité, la lenteur avec laquelle elle agit sur le ferri-cyanure; elle serait douée de propriétés chimiques définies et d'un caractère physiologique distinctif. On l'obtient de l'extrait amylique alcalin et de l'extrait éthéré acide. L'autre base a une action analogue à la muscarine; d'après Kobert, il s'agirait probablement de la choline ou de la névrine.

Voici le tableau de l'intoxication provoquée chez le lapin et le chien par la base stable. von Anrep, malheureusement, ne semble pas avoir expérimenté sur le chat.

« Chez le chien, à la suite d'une injection hypodermique de cette ptomaïne, les « phénomènes toxiques, tout en apparaissant assez rapidement, suivent ensuite une marche « lentement progressive. C'est la nausée, le vomissement, la dilatation quoique peu con-« sidérable des pupilles qui ouvrent le tableau; viennent ensuite la sécheresse des mu-« queuses, la soif, la défaillance générale. L'animal, naguère gai et animé, demeure assis, « la tête basse, ne se déplace qu'avec répugnance et recherche les coins obscurs. Deux « heures après l'administration du poison, l'animal se couche, la respiration est ralentie

(1) *Archives slaves de Biologie*; 1886.

(2) Intoxicationen., p. 616.

(3) Ibid., p. 615.



« et visiblement gênée, les contractions du cœur sont notablement affaiblies et le rythme « du cœur est ralenti de huit battements au moins à la minute. La faiblesse est telle « que la station sur les jambes devient impossible; les yeux sont fermés; cependant le « chien ne dort pas et se trouve en pleine connaissance. Les phénomènes réflexes sont « considérablement réduits. Cet état ayant duré six heures, au plus, il fait place à un « assez prompt rétablissement. »

« Chez les lapins, les phénomènes sont les mêmes dans leur ensemble, si ce n'est « que la dilatation des pupilles est plus marquée, l'invasion des accidents plus rapide « et que le rôle prépondérant appartient aux troubles de la respiration qui est gênée « et ralentie. Dans la suite, l'activité cardiaque est affaiblie, mais sans ralentissement « bien marquée du rythme. Une heure après l'empoisonnement survient une parésie « des membres abdominaux; deux heures après, l'animal meurt, vraisemblablement à « la suite de l'arrêt simultané des mouvements respiratoires et cardiaques. Si les mu« queuses ne sont pas sèches, c'est, je le suppose, grâce aux mouvements incessants de « mastication auxquels se livre l'animal (1). »

Le sel chlorhydrique de cette ptomaïne, à des doses minimes, en dessous d'un 1/4 de milligramme, provoque chez le chien des accidents manifestes; la même dose tue rapidement un lapin et il suffit d'une quantité plusieurs fois moindre pour tuer une grenouille.

Chez tous les animaux, dit l'auteur, « les symptômes sont à peu « près analogues et assez caractéristiques. »

Nous hésitons, pour notre part, à admettre que le tableau toxicologique des symptômes offerts par les victimes de l'empoisonnement par les poissons « est la reproduction parfaite des symptômes observés chez « les animaux intoxiqués par la ptomaïne (2). »

Au contraire, le parallélisme entre les phénomènes de l'intoxication expérimentale et ceux des accidents ichtyosiques observés chez l'homme nous semble très incomplet. A côté de quelques ressemblances superficielles, les lacunes sont nombreuses et justifient notre réserve.

Après avoir pris connaissance des troubles morbides déterminés chez les animaux par l'ingestion du jambon d'Éllezelles et par la toxine contenue dans les cultures du microbe botulinique, le lecteur n'aura aucune peine à relever les différences très nettes qui existent entre les effets toxiques de la ptomatropine et ceux du poison botulinique. *Au surplus le chien et la grenouille, dans nos expériences, se sont montrés totalement réfractaires au poison qui, introduit sous la peau chez le chat et le singe, provoque des symptômes nerveux très caractéristiques.*

(1) Dans nos essais, l'hypersécrétion des glandes salivaires a été constamment observée chez les lapins, les cobayes, les singes, les chats, etc. comme on le verra plus loin.

(2) Loc. cit., p. 341.



D'ailleurs, en négligeant d'essayer l'action des matières alimentaires elles-mêmes sur les animaux, von Anrep s'est privé des points de comparaison et des moyens de contrôle qui lui auraient permis *d'affirmer avec certitude la similitude des effets de la ptomatropine avec ceux du poison originel, contenu dans les aliments.*

Au demeurant, il semble que les auteurs les plus disposés à se rallier à l'avis de von Anrep aient conservé certains doutes. Kobert (1), entre autres, exprime le désir de voir les recherches en question confirmées.

Jusqu'ici ce contrôle leur a fait défaut. Kobert a analysé plusieurs années consécutives de la chair d'esturgeon, qui lui avait été envoyée de Saratow et avait provoqué des accidents typiques, et il n'est pas parvenu à retrouver dans les extraits éthérés une ptomaïne à effets comparables à ceux de la ptomatropine. D'autre part, Lieventhal (2), en soumettant à l'analyse des poissons frais, non toxiques, a obtenu des produits à odeur de belladonne et d'autres de conicine (3).

Récemment, il est vrai, Yakovlew (4) a retiré des organes d'un individu et de la chair de poisson salé par diverses méthodes, entre autres par celle de Brieger, des quantités considérables d'une base très peu différente, au point de vue de ses propriétés chimiques et physiologiques, de la ptomaïne de von Anrep.

Avec cet alcaloïde Yakowlew a fait une expérience sur le chat qui mérite de nous arrêter. La solution aqueuse instillée dans l'œil produit de la dilatation de la pupille. « A la dose de 7 mgr., injectés « en trois fois sous la peau, l'animal après 15 minutes, présente de la « mydriase et de la soif. La respiration devient plus rare et plus pro- « fonde; l'animal se réfugie en rampant dans un coin obscur; quand il « essaie de mouvoir les membres postérieurs, il survient des contractions, « en forme de crampes; les yeux sont fermés et après 8 heures, à compter

(1) Loc. cit., p. 712.

(2) *Ueber alcaloidartige Korper im gesalzenen Storfisch;* Pharm. Zeit. f. Russland, 1889.

(3) V. Anrep a fait également remarquer qu'on pouvait extraire de matières alimentaires irréprochables de petites quantités de ptomaïnes toxiques par le procédé de Stas et de Dragendorff. Ce sont probablement des produits de décomposition des albuminoïdes dûs à l'action même des réactifs employés pour la recherche des ptomaïnes. La ptomatropine se caractériserait par une stabilité plus grande, mais à l'état de base libre toutes les ptomaïnes se conservent bien, tandis qu'au contact des acides elles se transforment en ammoniaques substituées.

(4) Cf. N. Schmidt : *Zur Frage über die Natur des Fischgiftes und dessen Wirkung auf den menschlichen Organismus.* — Verhdl. des X. intern. med. Congresses, vol. II, Abt. IV, p. 43.



« du début de l'intoxication, le chat mourut avec des convulsions clo-
« niques. »

Cette expérience ne nous paraît guère démonstrative; elle n'a pas déterminé chez le chat des manifestations caractéristiques de botulisme ou d'ichtyosisme; *au contraire, les phénomènes d'excitation musculaire semblent bien différents des symptômes de parésie observés chez l'homme* (1).

L'importance de cette objection n'a pas échappé aux auteurs qui invoquent les essais de YAKOWLEW à l'appui du pouvoir spécifique de la ptomatropine. D'après N. SCHMIDT (2), les bases auxquelles les poissons salés de la Russie doivent leurs propriétés dangereuses, de même que la ptomatropine, agiraient d'une manière complètement différente sur le système nerveux du chat et sur celui du chien, des lapins, des grenouilles.

N. SCHMIDT a pris la précaution de faire manger du poisson suspect à des chats, et il croit avoir obtenu des effets identiques à ceux d'une intoxication par la ptomatropine.

Il aurait réussi, en effet, une fois sur trois essais, en administrant à un chat 300 grammes de poisson, à provoquer des troubles nerveux témoignant à l'évidence d'une hyperexcitatibilité des centres encéphaliques et médullaires. L'animal mourut en quelques heures dans un accès de convulsions cloniques intenses avec émission d'urines. Des accès survinrent à intervalles de plus en plus rapprochés et étaient accompagnés de phénomènes rabiformes pendant lesquels le chat grinçait des dents, jettait des hurlements sourds et cherchait à mordre ses pattes de devant. Il avait une écume abondante à la bouche, la démarche était incertaine, titubante, le regard fixe et les pupilles très dilatées. Les symptômes en question apparurent 24 heures après l'ingestion de la dernière portion et se terminèrent par la mort après avoir duré 6 à 7 heures.

A l'autopsie, on trouva l'intestin grêle injecté, ecchymosé par places, l'estomac normal à part un peu d'injection au pylore; la vessie vide, contractée; les reins normaux sur la coupe; le foie hyperémié ainsi que la rate; les poumons sains.

Ce fait unique est-il de nature à trancher la question? — *Nous le croyons d'autant moins que l'administration aux chats de quantités souvent énormes d'aliments ayant déterminé des phénomènes de botulisme ou d'ichtyosisme a toujours donné des résultats négatifs dans de nombreuses expériences* (3). Nous avons constaté de notre côté la réceptivité à peu près nulle de cette espèce pour les produits nuisibles contenus dans le jambon d'Ellezelles, et nous n'avons jamais vu ces animaux présenter des symptômes comparables à

(1) Dans nos expériences avec le jambon et la toxine botulinique aucune espèce animale n'a présenté des phénomènes [illegible] ue, d'excitation nerveuse ou motrice, mais au contraire des [illegible]

(2) Loc. cit., p. [illegible]

(3) Voir IIe [illegible] Hi[illegible]



ceux observés par N. Schmidt, quand nous les nourrissions avec des quantités colossales de viandes rendues artificiellement toxiques. Un seul chat succomba tardivement dans le marasme, avec de la diarrhée, etc. sans aucune apparence d'excitation des centres nerveux.

Il nous paraît donc bien hasardé de soutenir que le poison de l'ichtyosisme a une action convulsivante chez le chat. Cette affirmation, si elle était démontrée, nous obligerait à admettre que le botulisme et l'ichtyosisme, malgré leur étroite ressemblance clinique chez l'homme, sont de nature complètement différente.

En somme, la substance toxique, à laquelle on a voulu jusqu'ici attribuer le pouvoir d'engendrer lés phénomènes caractéristiques du botulisme, reste inconnue. En l'assimilant, sans preuves suffisantes, à l'une ou l'autre des bases qui naissent dans la décompostion putride, les auteurs ont obéi à une idée préconçue. Il n'est nullement démontré que le poison en question est une ptomaïne, et la ptomatropine elle-même, considérée un moment comme le principe actif longtemps cherché, ne provoque pas chez les animaux des phénomènes comparables au syndrôme botulinique.

Quelle que soit la nature chimique de ce poison, un point paraît cependant acquis : on doit admettre qu'il est dû à l'activité vitale d'êtres microscopiques et très probablement d'*origine microbienne*.

Or, on a actuellement les meilleures raisons pour croire que les toxines microbiennes diffèrent des ptomaïnes amorphes ou cristallisées obtenues jusqu'ici. « Il est infiniment probable, dit Gautier (1), que les empoi« sonnements par les viandes toxiques sont surtout dûs à la production « de toxines proprement dites, alcaloïdes très faibles qui se rapprochent « et quelquefois se confondent avec les peptones ».

Mais, quel pourrait être le micro-organisme donnant naissance à la toxine botulinique dans les matières alimentaires ou, après pullulation, au sein même de l'économie vivante? — Jusqu'à ce jour on a vainement tenté de le découvrir.

Depuis l'époque, déjà éloignée, où Heller (1852) (2) et M. Van den Corput (1854) (3) ont soutenu les premiers, appuyés sur la raison

(1) Loc. cit., p. 163.

(2) Archiv für phys. Chemie, 1852, Juillet.

(3) *Du poison qui se développe spontanément dans les viandes et dans les boudins fumés. — Considérations critiques sur les diverses hypothèses émises relativement à la nature de ce principe vénéneux, suivies de l'exposé d'une théorie nouvelle sur son essence véritable.* — Journ. de méd. et de chir. de Bruxelles, vol. XIX, 1854, p. 474.



scientifique, que l'agent morbide du botulisme devait être un organisme microscopique (1), l'hypothèse de l'origine microbienne a toujours eu des partisans convaincus.

Les premières recherches, faites en vue de vérifier cette hypothèse, ne pouvaient aboutir qu'à des résultats sans signification aucune. VIRCHOW, HOPPE-SEYLER, EICHENBERG et d'autres ont constaté la présence de nombreux microbes dans des saucisses suspectes de même que dans le sang et les organes des victimes, mais leurs méthodes d'observation étaient trop imparfaites pour permettre de les distinguer des espèces banales abondantes dans toutes les substances organiques, exposées à l'air, et dans les cadavres plus ou moins récents.

Malheureusement, depuis l'époque où la bactériologie a été, pour ainsi dire, renouvelée par l'introduction des procédés de culture inventés par R. KOCH, aucune recherche vraiment approfondie ne semble plus avoir été entreprise. Nous n'avons à résumer que les seules tentatives de cultures faites par NAUWERCK (2), en 1886, aves des boudins et les analyses bactériologiques de poissons russes dues à WYSSOKOWITZ (1882) et à AROUSTAMOFF (3) (1891).

Les saucisses du Wurtemberg, d'après NAUWERCK, devraient leurs propriétés dangereuses à un *bacille*, isolé de la matière alimentaire suspecte en même temps que deux espèces de *microcoques indifférents*, à développement très lent, l'une liquéfiant la gélatine, l'autre ne modifiant pas la consistance de ce milieu.

Le bacille de NAUWERCK se multiplie rapidement au contact de l'air et aux diverses températures sur beaucoup de milieux et il liquéfie énergiquement la gélatine. Semé dans du sang, il y provoque une décomposition avec gaz mal odorants, formation de scatol, d'indol, etc. Il donne naissance, en outre, à des ptomaïnes qu'EHRENBERG (4) a trouvées identiques à celles retirées des saucisses et privées, comme elles, d'action toxique.

Le bacille en question tue les lapins en 12 heures après injection intra-veineuse de fortes doses de ses cultures, mais il ne provoque aucun symptôme particulier ayant des rapports avec ceux qui caractérisent le botulisme.

(1) Ces auteurs étaient arrivés, par voie d'induction, à supposer que les altérations des saucisses, etc. étaient déterminées par des champignons du groupe des moisissures. M. VAN DEN CORPUT a baptisé d'avance le microbe botulinique du nom de « *Sarcina botulina* ».

(2) *Ueber Wurstvergiftung;* Med. Correspondenz-Bl. d. Würt. Artzt. Landesvereins. no 20, vol. LVI, 1886; et : *Ueber Wurstvergiftung*; Munch med. Woch., no 30, 1886.

(3) Loc. cit., p. 113, vol. X.

(4) Loc. cit., p. 245.



Néanmoins, NAUWERCK incline à attribuer à cette espèce microbienne les altérations fermentatives nuisibles. Le botulisme n'étant, d'après lui, qu'une intoxication par des produits putrides quelconques, il pouvait, avec une certaine apparence de logique, faire d'un bacille de putréfaction abondant dans les saucisses l'agent pathogène des troubles observés chez l'homme consécutivement à leur ingestion. Il n'avait pas la prétention, d'ailleurs, d'avoir découvert un microbe nouveau, spécifique. Pour lui, comme pour son élève, SOUCHAY, « on n'a pas encore isolé les micro-organismes particuliers qui donnent naissance aux « bases cadavériques provoquant l'empoisonnement botulinique. Les saucisses examinées jusqu'ici contenaient toujours des espèces putréfactives « ordinaires, notamment le *Bacterium termo*, sous ses formes diverses de « développement. Il est possible que des recherches ultérieures amènent « la découverte de microbes déterminés, bien distincts de ces derniers « et encore inconnus. Mais nous pouvons nous rendre compte parfaitement des phénomènes toxiques sans devoir recourir nécessairement « à leur existence. L'hypothèse qu'ils sont dûs à des bases résultant « de la décomposition putride banale ne soulève aucune objection de « source autorisée (1) ».

Cette opinion, dont nous n'avons plus à établir l'inexactitude, montre assez le point de vue auquel NAUWERCK s'est placé dans ses recherches bactériologiques. — Aussi bien, il n'est plus douteux pour personne qu'il ait eu affaire à des espèces microbiennes vulgaires, *Bacterium termo* ou *Bac. mesentericus*, trouvées un peu partout, dans les saucisses les plus inoffensives comme dans les saucisses qui ont occasionné des accidents mortels (2).

Dans son mémoire sur les intoxications ichtyosiques, VON ANREP défend, au contraire, l'opinion que *le poison des esturgeons nuisibles doit être un produit de l'activité vitale de microbes spéciaux différents de ceux qui provoquent la putréfaction*. Il va plus loin : la rareté relative des accidents, leur retour périodique, le fait que certaines sortes de poissons y donnent naissance plus souvent que d'autres, prouveraient que ces microbes ont envahi les poissons durant la vie et provoqué une maladie particulière de ces animaux (3). « Les sujets malades seraient devenus to-

(1) Loc. cit., p. 5.

(2) Cf. SERAFFINI : *Chemische bacteriologische Analyse einiger Würstwaaren*; Archiv f. Hyg., vol. XIII, 1891. — BEETJEN : *Ueber Bacterien der Würst;* Inaug. Dissertation., 1890, Würzbourg.

(3) D'après SCHMIDT, les accidents botuliniques, dûs aux poissons salés, sont produits par des Ganoïdes : sterlet, esturgeon, saumon. D'autres espèces de poissons ne provoquent jamais des accidents caractéristiques, mais des gastro-entérites, etc.

« xiques grâce à la formation, dans leur corps, soit pendant la vie, « soit après la mort, — ce qui est plus vraisemblable, — de substances « toxiques. »

Jusqu'à un certain point les observations de Wyssokowitz auraient corroboré cette manière de voir, d'après von Anrep. Ce bactériologiste a isolé du contenu intestinal et stomacal d'un individu ayant succombé à un empoisonnement par du poisson salé, une quantité énorme d'organismes fort analogues au vibrion septique de Pasteur. M. Wyssokowitz, auquel nous avons demandé des renseignements plus complets, nous a fait l'honneur de nous répondre qu'en effet, dans un cas, terminé par la mort en 24 h., il avait trouvé l'organisme en question ; mais il ajoute que dans deux autres il n'a pu obtenir que des bactéries du groupe *B. coli*.

Il semble donc que Wyssokowitz aussi n'a réussi qu'à isoler des espèces banales, cadavériques.

Enfin, les dernières recherches bactériologiques que nous ayons à enregistrer sont dues à Aroustamoff. Elles datent de 1891 et ont été résumées dans une note préliminaire parue dans le *Centralbl. für Bacteriologie*, vol. X.

Pour cet auteur, les accidents ichtyosiques observés en Russie et considérés jusqu'ici comme des intoxications, constituent en réalité une *maladie infectieuse*, due à un microbe pathogène pour l'homme et pour certains poissons. Ingéré avec les aliments, ce microbe se multiplierait dans le sang et dans les organes et transmettrait la maladie.

Il a examiné les restes de deux poissons ayant donné lieu à des accidents, un saumon et une espèce appelée en russe « *ssewrjuga* », et soumis à l'analyse bactériologique les organes de plusieurs victimes. La chair des poissons était envahie par un nombre colossal de bactéries. Les cultures étaient couvertes de colonies appartenant, en apparence, à une seule espèce et rappelant l'aspect des colonies du Bac. d'Eberth-Gaffky. L'étude ultérieure établit qu'il y avait deux espèces de microbes : les uns, provenant du saumon, liquéfiaient la gélatine, les autres la laissaient intacte.

Le foie, les reins et la rate des victimes contenaient les mêmes organismes que les poissons. Dans trois cas, on obtint une culture pure.

Leur inoculation aux lapins provoqua une mort rapide. Les chiens et les chats furent très malades, mais se remirent en quelques jours. Les symptômes ne présentèrent guère de différence. « Après 2 heures, la tempéra- « ture s'élève un peu, puis redevient normale et finalement descend de 1 à « 3°. L'animal est atteint de faiblesse musculaire générale telle qu'il ne

« peut plus se tenir sur ses pattes, la respiration devient embarrassée;
« il s'établit de la somnolence, un peu de dilatation pupillaire Les paupières retombent lourdement, contre la volonté de l'animal. Il existe de la soif, de la rétention des urines et des matières fécales; chez le chien et le chat, des vomissements violents.

« A l'autopsie, on trouve la vessie presque toujours pleine d'urine et un état d'hyperémie de tous les organes parenchymateux. L'examen des coupes des tissus montre qu'ils sont bourrés des mêmes microbes qui ont été inoculés. »

Cette communication préliminaire n'a pas été suivie, que nous sachions, du travail complet promis par l'auteur. Nous sommes donc quelque peu embarrassé pour nous faire une idée exacte des caractères distinctifs des microbes observés.

Toutefois, il est bien permis de se montrer sceptique au sujet du rôle qui leur est attribué. *Ils ressemblent beaucoup à certaines bactéries banales, entre autres à l'inévitable* Bacterium Coli *ou à l'un ou l'autre de ses congénères.* Au surplus, les résultats de l'inoculation de leurs cultures aux lapins et même aux chats sont très peu démonstratifs. Dans nos expériences, ces animaux ont réagi d'une façon toute différente.

Le microbe spécifique de l'ichtyosisme, pas plus que celui du botulisme, ne nous paraît avoir été découvert par des auteurs cités ci-dessus.

Après cette longue étude, à la fois comparative et rétrospective, des phénomènes cliniques observés chez les malades d'Ellezelles et dans des accidents botuliniques de diverses origines, il nous reste à aborder la partie expérimentale de notre travail.

Le problème à résoudre pouvait, nous a-t-il semblé, être posé à peu près dans les termes suivants :

> Les accidents d'Ellezelles sont d'origine toxique. Le poison qui les a déterminés a dû exister tout formé dans le jambon ou prendre naissance au sein de l'organisme, après son ingestion, soit dans les voies digestives, soit dans le sang, les organes.
>
> La substance toxique qui provoque les phénomènes caractéristiques résulte de l'activité vitale de micro-organismes appartenant très vraisemblablement au groupe des *Bactéries*. A priori, on peut soupçonner que ce sont des *espèces anaérobies*.
>
> Dès lors, le but à atteindre, qu'il s'agisse d'une intoxication d'emblée ou d'une infection proprement dite, est d'isoler du jam-

bon et éventuellement des organes des victimes, des urines des malades, etc. un microbe *capable de produire des toxines donnant lieu au syndrôme botulinique chez l'une ou l'autre espèce animale.*

Avant d'entreprendre l'étude bactériologique de nos matériaux, il nous a paru rationnel de rechercher d'abord si les effets nuisibles du jambon d'Ellezelles, si caractéristiques chez l'homme, pourraient se manifester également chez les espèces animales habituelles des laboratoires.

Si toutes s'y montrent réfractaires, il semble assez inutile de vouloir isoler un poison pour lequel le réactif physiologique fait défaut.

Nous attachons donc une grande importance à l'étude expérimentale des phénomènes déterminés par le jambon d'Ellezelles. En jetant ainsi des bases solides pour nos recherches sur la toxine produite par un microbe provenant des matières alimentaires suspectes, nous avons comblé une lacune qui se retrouve dans les travaux de nos devanciers.

Ces expériences ont été entreprises en dehors de toute idée préconçue sur la nature du poison botulinique et le mécanisme des phénomènes caractéristiques que nous avons provoqués chez les animaux à notre grande satisfaction et, avouons-le, non sans quelque surprise.

Encouragé par ces résultats, nous avons cherché ensuite à reproduire la substance toxique en ensemençant des matières alimentaires diverses avec des cultures pures de microbes extraits du jambon et des organes d'une des victimes des accidents d'Ellezelles.

Enfin, nous avons étudié leur mode d'action, leur pouvoir pathogène, infectieux ou toxicogène, les principaux caractères de leur toxine, etc. et essayé de les découvrir dans les milieux naturels : matières fécales, purin, etc.

Pour terminer, nous esquisserons quelques indications utiles pour la prophylaxie et le traitement du botulisme, indications qui nous paraissent découler de l'étiologie et de la pathogénèse des accidents d'Ellezelles, objets de ce mémoire.

DEUXIÈME PARTIE.

Étude toxicologique des phénomènes provoqués chez les animaux par le jambon d'Ellezelles.

I. Historique des expériences tentées avec les aliments suspects.

La bibliographie si riche des accidents d'ordre botulinique ne fournit que des renseignements vagues et fort incomplets sur des essais pratiqués chez les animaux avec du *jambon* dont l'ingestion a produit des troubles caractéristiques.

Le plus souvent il est question d'expériences faites à l'aide d'autres produits alimentaires, de saucisses ou de poissons salés. Nombre d'auteurs en ont administré à diverses espèces animales et, pour le dire d'avance, ils ont constaté que l'ingestion de viandes très nuisibles est sans effet dans l'immense majorité des cas.

Parmi les auteurs de la première moitié de ce siècle, qui se sont livrés à ces expériences, on peut citer KERNER, WEISS, JÄGER, SCHLOSSBERGER, SPRINGER, etc. (1). Ainsi, KERNER donne à manger à un chien un quart de kilogramme environ d'un boudin ayant une odeur de fromage pourri. L'animal fut pris de vomissements, eut de la diarrhée, mais se remit promptement.

Plusieurs essais du même ce genre ont été rapportés par WEISS (2). Des chiens et des chats ont été nourris, sans aucun inconvénient pour leur santé, avec des saucisses dont de petites quantités ingérées par l'homme avaient amené la mort.

Au cours d'une épidémie d'accidents botuliniques, BOSSERT (3) a vu un chien et un chat consommer d'assez grandes quantités de produits très dangereux. Le chien fut indisposé : « il devint triste, ses yeux

(1) Ces auteurs ont également fait des tentatives avec des boudins fabriqués de la même manière que ceux auxquels on attribuait les accidents et *qu'on avait laissé se décomposer librement à l'air.* — Rien ne permet d'affirmer, à priori, que ces saucisses renfermaient des principes morbifiques. La signification de ces expériences est donc nulle. Elles ont, d'ailleurs, abouti à des insuccès complets. (Cf. MÜLLER : Deut. Klinik, 1870, p. 49.)

(2) *Die neuesten Vergiftungen durch verdorbene Würste beobachtet an* 29 *Menschen in und um Nurrhardt in Konigreich Würtemberg*; Karlsruhe, 1824, p. 218.

(3) WEISS : Loc. cit., p 223.

étaient dérangés, larmoyants, mais il revint en peu de temps à son état normal. »

SCHLOSSBERGER (1), MÜLLER (2), etc. rapportent également des expériences faites par eux sur des chiens, des chats, des porcs; leurs résultats furent toujours négatifs.

Enfin, BUCHNER et SCHUMANN (3) cherchèrent à extraire et à concentrer les principes toxiques des saucisses. Ils administrèrent à des chiens par la voie sous-cutanée et par la voie stomacale des extraits éthérés et alcooliques. Quelques animaux, traités avec des doses considérables, devinrent malades et présentèrent divers symptômes, de la dyspnée, entre autres, que ces expérimentateurs comparent avec ceux du botulisme. Nous croyons volontiers avec VAN HASSELT, HUSEMANN, etc. que les troubles provoqués chez ces animaux étaient dûs uniquement à l'alcool, à l'éther contenus dans les extraits.

Le seul cas qu'on puisse citer d'un animal ayant succombé après l'ingestion de saucisses suspectes a été rapporté par NIEDNER en 1866 (4). Un chien mangea les restes d'un boudin qui avait causé trois accidents mortels; il mourut huit jours après avec des manifestations d'une inflammation de la gorge.

A l'autopsie, on trouva aux muqueuses de la bouche, de l'isthme du gosier, de l'œsophage jusqu'à l'estomac une coloration rouge très intense; elles étaient couvertes de petites nodosités confluentes et en partie ulcérées. NIEDNER se borne à ces quelques détails sur l'affection du chien et en conclut qu'il a été atteint de la même affection que les malades traités par lui et chez lesquels l'existence d'une angine pseudomembraneuse avait été constatée.

A côté de ce cas très douteux, on peut ranger les faits observés par KOPP. HUSEMANN (5) a démontré clairement qu'il s'agit de trichinose et non de botulisme.

Parmi les expériences récentes, nous n'avons également que des résultats entièrement négatifs à enregistrer. — PURCKHAUER (6) a vu deux canards manger sans être dérangés des restes de boudins qui avaient occasionné de graves accidents chez plusieurs personnes; KAATZER a nourri, sans provoquer aucun dérangement de leur santé, des poules et des chiens avec des restes de saucisses douées de propriétés nuisibles très prononcées

(1) Loc. cit., Archiv fur phys. Heilkunde; p. 725.

(2) Loc. cit, 1870, p. 59 et : Würt. Corr. Blatt., No 33, 1863.

(3) *Toxikologie*, deuxième édit., 1827, p. 217

(4) *Ein Fall von Wurstvergiftung;* Berl. klin. Wochenschr., nº 1, 1866.

(5) *Toxikologie*, vol. II, p. 32.

(6) Loc. cit., nº 24, p. 248.



cées. Il cite des expériences analogues, faites à l'école vétérinaire de Stuttgard (1), sur des chiens au moyen de saucisses de foie dont l'ingestion avait produit des accidents très graves, et il rappelle encore l'insuccès complet d'expériences analogues entreprises en 1863 par HOPPE-SEYLER (2).

Un des derniers observateurs, qui se soient occupé du botulisme, NAUWERCK (3) paraît également convaincu de l'absolue innocuité pour les animaux domestiques de produits souvent mortels pour l'homme. Il dit avoir donné un gros morceau de boudin très vénéneux à un chien qui l'avala et le digéra parfaitement. En 1888, à propos des cas survenus à Morgentheim, il a poussé l'expérience un peu plus loin que ses devanciers.

Son élève, SOUCHAY (4), nous apprend « que l'introduction sous la « peau, chez les lapins, de petits morceaux de saucisse suspecte, contenant « de nombreux micro-organismes, resta sans effet. On n'observa aucun « phénomène général et localement il n'y avait aucune trace d'altération » — L'auteur remarque que les saucisses, avec lesquelles ces essais ont été tentés, n'étaient pas récentes et qu'elles étaient manifestement pourries au moment de l'expérience. Rien ne prouve que sous l'empire d'idées préconçues, ce ne soient précisément les parties décomposées et devenues inactives qui aient été choisies pour inoculer les lapins.

C'est à ces résultats entièrement négatifs que se bornent nos connaissances concernant l'action exercée sur les animaux par les boudins. Il nous reste à montrer comment les expériences faites avec d'autres produits alimentaires n'ont pas été côuronnées de plus de succès.

Le « poison du jambon » dont il est souvent qestion dans les auteurs allemands anciens, serait totalement inactif sur l'organisme du chien et du chat, d'après les traités classiques. — Malheureusement, ils ne citent aucun essai venant à l'appui de cette affirmation.

GROENOUW nous renseigne, mais bien sommairement, au sujet de quelques expériences, faites dans le laboratoire de FLÜGGE à Breslau, à l'aide du jambon incriminé dans les cas qu'il a rapportés. BITTER en a donné à manger à des souris blanches. « Ces animaux sont morts en 24 heures « avec des manifestations d'un catarrhe de l'intestin. Leurs organes, « rate, intestins furent ingérés par d'autres souris qui restèrent parfai« tement saines »... D'après l'auteur, « il faudrait conclure de cette

(1) Cf. VIRCHOW : Jahresbericht, vol. I, p. 640, 1867, et : (Porcs) Schmidts' Jahrbücher, 120, p. 182.

(2) Würt. Correspond. Bl., n° 30, 1863.

(3) Cf. EHRENBERG : Loc. cit., p. 244.

(4) Loc. cit., p. 14.



« expérience que le poison contenu dans le jambon est de nature pto-
« maïnique, sinon les substances toxiques ne se seraient pas épuisées
« dans l'économie des souris (1). *Dans les tissus des souris mortes et dans le*
« *jambon on ne trouva aucune espèce particulière de micro-orgauismes par les mé-*
« *thodes habituelles de la bactériologie.* »

Il a déjà été question plus haut des expériences de N. SCHMIDT sur trois chats avec de l'esturgeon salé. Un seul de ces animaux mourut en quelques heures et fut pris de symptômes n'ayant presqu'aucun rapport avec les manifestations présentées par les personnes qui avaient mangé de ce même poisson. SCHMIDT a fait aussi des essais sur des chiens, mais ces animaux ont vomi presqu'immédiatement la portion avalée. Chez les chats et les rats, les expériences d'ingestion restèrent généralement sans résultat parce qu'ils se laissent mourir de faim, dit l'auteur, plutôt que de manger une quantité un peu considérable du poisson suspect. Rarement ils en ingèrent plus d'un petit morceau (2).

CASSELMANN (3) n'a eu que des résultats négatifs à enregistrer : un chat, auquel il donna des restes d'esturgeon salé à manger, demeura absolument indemne.

Ces faits concordent, d'ailleurs, complètement avec les observations des anciens auteurs russes; *ils affirment tous unanimement que les chats, les chiens, etc. peuvent manger inpunément de grandes quantités de poissons trouvés très pernicieux pour l'homme. Cette immunité absolue des animaux pour le principe toxique des poissons conservés leur paraît constituer un caractère commun entre le poison du botulisme, des saucisses et celui de l'ichtyosisme* (4).

Quoi qu'il en soit, après cet aperçu historique, on est naturellement amené à croire que « les poisons qui déterminent le botulisme et l'ichtyosisme

---

(1) Il faut, sans doute, entendre par là que les souris, d'après BITTER, ont succombé à une intoxication et non à une *infection*, due à un microbe du jambon, car alors les autres souris se seraient infectées à leur tour en mangeant les organes des premières.

(2) L'emploi de la sonde œsophagienne permet, cependant, de surmonter aisément ces difficultés, comme le montrent nos expériences.

(3) *Ueber einen Versuch hinsichtlich der Wirkung angeblich giftiger Fische auf eine Katze.* — Pharm. Zeit. f. Russland, n° 7, 1871.

(4) OWSJANISKOFF a constaté, cependant, que la saumure, dans laquelle les poissons ont séjourné, n'est pas inoffensive pour le chien. 6 onces de ce liquide introduites dans l'estomac auraient provoqué des vomissements, de plus fortes quantités des évacuations de matières fécales et des urines, des paralysies des membres postérieurs. HUSEMANN ne croit pas que ces phénomènes puissent être attribués à une action spécifique de la saumure. Il aurait obtenu des manifestations analogues en leur administrant des solutions concentrées de sel de cuisine.

« sont sans action sur les animaux, tels que les porcs, les poules, les « chats et les chiens » (1) et l'on serait tenté de conclure, avec HUSEMANN, BÖHM, etc. « que la théorie des intoxications botuliniques échappe « à toute critique expérimentale, puisqu'il est acquis que l'ingestion de « produits toxiques par des chats et des chiens ne détermine aucun « trouble. Lorsque ces animaux sont devenus malades, il s'agit certai- « nement de viandes trichinées; on est presqu'en droit de voir dans « les résultats négatifs des expériences sur les animaux un moyen de « diagnostic différentiel entre le botulisme et la trichinose ou le charbon (2).

« Tous les essais entrepris jusqu'ici sur les animaux, dit MÜLLER (3), « n'autorisent qu'une conclusion, c'est qu'il n'existe qu'un seul réactif « certain pour déceler le poison botulinique, l'organisme humain. Or, « ne serait-ce pas faire preuve d'une légèreté bien coupable, ajoute-t-il, « et s'exposer à commettre un meurtre que d'expérimenter sur l'homme, « étant donné l'état précaire de nos connaissances chimiques et l'absence « complète de tout contre-poison, de tout traitement efficace du botulisme. »

Malgré les résultats peu encourageants obtenus par nos prédécesseurs, nous n'avons pas cru devoir renoncer à l'espoir de retirer quelques données intéressantes de l'expérimentation « *in anima vili.* »

Aux affirmations des auteurs classiques, on pourrait, en effet, opposer, selon nous, bien des considérations qui montrent la nécessité de reprendre l'étude du botulisme avec les ressources expérimentales dont on dispose actuellement.

Tout d'abord, l'absence de réceptivité dont les animaux domestiques font preuve quand les produits nuisibles, saucisses, poissons, etc. sont introduits dans les voies digestives, existe-t-elle pour d'autres voies d'administration? — Presque toujours les expérimentateurs ont fait manger les viandes suspectes par des chats, des chiens, etc.; or on sait que ces animaux sont réfractaires à l'action de nombreuses substances toxiques, d'origine microbienne, très actives par d'autres voies.

D'autre part, est-il bien démontré que toutes les espèces animales de nos laboratoires se montrent également insensibles et qu'on ne puisse obtenir des manifestations botuliniques chez aucune d'elles par les voies naturelles? — Il nous a semblé qu'il fallait s'adresser à certaines espèces non encore employées jusqu'ici, aux singes, notamment, avant de pouvoir conclure à l'inutilité des expériences sur les animaux.

(1) BRIEGER : *Ptomaïnen*, I. u. II. Th., p. 112.
(2) Encyclopädie, Art. *Wurstgift*, vol. XV, p. 4.
(3) Loc. cit., 1870, p. 50.

Enfin, en présence du nombre assez restreint de tentatives, dont les résultats aient été publiés jusqu'ici, de nouvelles expériences, qu'elles soient fructueuses ou non, ne semblent pas superflues.

II. Phénomènes pathologiques déterminés chez les animaux par le jambon suspect.

Nos premiers essais eurent un double but : rechercher d'abord s'il existe parmi les animaux de laboratoire des espèces réceptives et ensuite voir par quelle voie d'administration on pourrait obtenir les manifestations les plus caractéristiques.

Afin d'éviter autant que possible les altérations ultérieures du produit avec lequel nous avions à expérimenter et le soustraire surtout aux altérations putréfactives, nous avons pris la précaution de conserver le jambon tout le temps dans une glacière à une température très basse.

Nous avons administré le jambon en partie tel quel, en partie sous forme de *macéré* ou *d'extrait aqueux*. — Ce macéré fait à froid avait l'avantage de nous fournir un produit d'activité moyenne toujours égale, au cas où les propriétés morbifiques du jambon auraient été dues à des principes inégalement répandus dans cette viande.

Le macéré a été préparé en triturant, dans un mortier flambé, une partie de viande, muscle et graisse en quantité à peu près égale, avec cinq parties d'eau distillée et stérilisée. Après avoir broyé la masse avec grand soin, le liquide a été exprimé sur une fine étamine flambée. On a obtenu ainsi une émulsion assez semblable à du lait allongé d'eau.

Le macéré a été conservé d'abord sans addition d'aucun antiseptique. Nous nous sommes aperçu, après quelques semaines, qu'il exhalait une forte odeur putride et était envahi, malgré toutes les précautions prises, par d'innombrables *bacilles fluorescents liquéfiants*. Son action sur les animaux s'était en même temps fortement affaiblie. Pour les expériences ultérieures, nous avons préparé un nouveau macéré et nous l'avons additionné de 0.5 o/o d'acide phénique. Conservé à l'abri de l'air et à l'obscurité, ce macéré s'est montré actif aux mêmes doses *huit mois après sa préparation*. Un autre macéré, fait avec de l'eau glycérinée à 20 o/o, s'est également bien conservé.

Toutes nos expériences ont été exécutées avec l'un ou l'autre de ces macérés, dont l'activité s'est trouvée à peu près identique.

Avant tout, nous tenions à produire par l'alimentation des troubles

pathologiques comparables à ceux observés à Ellezelles. Malheureusement nos expériences d'ingestion avec le jambon en nature ou le macéré ont été forcément limitées faute de matière première.

Nous avons eu l'idée alors d'essayer de transmettre à d'autres produits alimentaires, à des viandes, à des bouillons, etc. les propriétés particulières dont le jambon était doué. Partant de ce fait que son action nuisible résultait d'altérations provoquées par des micro-organismes auxquels il avait servi de milieu de culture, il nous a semblé qu'il ne serait peut-être pas impossible, — si ces microbes existaient encore dans le jambon, — de déterminer, dans des substances albuminoïdes convenablement préparées, des altérations de même nature. Il pouvait suffire pour cela d'introduire dans ces substances des parcelles de jambon ou quelques gouttes de macéré en guise de semence. Sans doute, il n'était guère probable de réussir à coup sûr la préparation de ces nouveaux milieux. L'expérience, néanmoins, instituée dans des conditions variées, a été suivie de succès et ses résultats sont venus à point pour compléter les lacunes de nos essais avec le jambon lui-même.

A. Ingestion.

1. *Souris blanches*. — Nos premiers essais ont été faits sur ces petits animaux. 4 Souris adultes ont mangé chacune un petit morceau de chair musculaire pesant environ 2 à 3 grammes. Elles ont été soumises ensuite à leur régime habituel. Après 6 à 10 jours elles étaient toutes mortes. Elles sont devenues malades au bout de 48 heures; elles se tiennent immobiles, le poil hérissé, faisant gros dos, les yeux petits, les paupières collées et ne grignottant plus. Leurs mouvements semblent embarrassés, elles rampent sur le ventre les pattes postérieures écartées et traînant derrière elles. Elles meurent finalement dans la position accroupie, les membres éloignés du corps, sans une convulsion.

A l'autopsie, on ne trouve que de la congestion passive des organes abdominaux et des poumons.

Les cadavres autopsiés ont été mis dans des bocaux où se tenaient quatre souris saines. Celles-ci ont promptement dévoré les parties molles, intestins, foie, etc.; toutes ont survécu.

2. *Rats blancs*. — Ces animaux, si voisins des souris albinos, se sont montrés réfractaires. Nous avons alimenté 4 rats avec du jambon trois jours de suite. Aucun de ces animaux n'a paru indisposé.

3. *Chats*. — Deux jeunes chats (n° 4 et 5), après avoir jeûné pendant 18 heures, ont mangé chacun environ 20 grammes de viande, muscle

et graisse, à 11 heures. Le soir, vers 7 heures, on leur a encore donné du pain humecté avec 25 cc. de macéré.

Le lendemain chacun a reçu une pâtée faite avec 50 cc. de macéré. Ils n'ont pas été malades les deux premiers jours; mais après 48 heures, ils ont présenté quelques signes d'indisposition. L'un d'eux perdit sa gaîté, il restait couché et ne montrait plus d'appétit. Ses yeux étaient larmoyants, il avait un coryza et toussait continuellement. Le lendemain, ses miaulements devinrent tout à fait rauques. Il ne cessa pas cependant de manger et ses pupilles n'offrirent qu'une dilatation passagère peu marquée. Après trois semaines, son appétit revint graduellement en même temps que son embonpoint.

L'autre animal fut très peu atteint; il a été quelques jours sans appétit, sans entrain, mais s'est remis rapidement et n'a présenté aucun symptôme caractéristique.

4. *Cobayes.* — Nous fiant aux résultats obtenus dans les expériences précitées, nous avons cru nécessaire de recourir au début à des doses considérables du produit suspect.

A deux cobayes vigoureux et à jeûn depuis la veille au soir, on administre par la sonde œsophagienne 10 cc. de macéré aqueux, récemment préparé.

L'opération, faite sans encombre à 11 heures du matin, eut pour suite, à notre grand étonnement, la mort des deux animaux en quelques heures. L'un présentait déjà à 7 heures du soir un état des plus graves : il gît inerte sur le ventre, les pattes largement écartées. Toute sa musculature est dans un état de relâchement complet, le corps est absolument flasque et comme privé de vie. La température descend à 35,8°, le pouls est ralenti, irrégulier, la respiration anxieuse, entrecoupée par des accès de suffocation. Les pupilles paraissent très dilatées et un peu de bave claire s'écoule des naseaux et de la bouche.

A 9 heures, le lendemain matin, le cadavre est raide et froid. L'autre cobaye présenta identiquement les mêmes symptômes, mais plus tardivement, 24 heures environ après l'ingestion. Il mourut vers 8 heures du soir.

A l'autopsie de ces deux animaux, des lésions à peu près semblables ont été constatées : l'intestin grêle est hyperémié ainsi que les reins et le foie; les poumons forment une masse dense, peu crépitante, rouge foncé avec des infarctus noirâtres étendus. La vessie et la vésicule biliaire sont pleines. L'estomac est distendu par un liquide grisâtre. Par places, il est coloré en rouge assez vif par suite d'une fine injection vasculaire. Ouvert, la muqueuse paraît ramollie, grisâtre;

elle se détache par lambeaux; sous la muqueuse les tissus sont hyperémiés.

Les lésions intestinales sont surtout prononcées chez le second cobaye. L'intestin grêle a une coloration rouge-sang, l'estomac montre de larges ecchymoses.

Les résultats encourageants de cette expérience nous engagèrent à essayer des doses moindres. — Deux forts cobayes mangèrent un morceau de pain imbibé avec 5 cc. et 2 cc. de macéré. Un seul (5 cc.) de ces animaux succomba. Il mourut après 48 heures et présenta les mêmes manifestations que les précédents. Il eut quelques réjurgitations de matières verdâtres, 10 heures après avoir mangé, et succomba avec des symptômes parétiques par arrêt de la respiration, etc. — L'autre ne fut pas indisposé un instant et gagna constamment en poids.

Deux cobayes, de forte taille, ingérèrent encore des doses de 1 cc. et de 0,5 cc. de macéré sur du pain. Ils survécurent et ne parurent pas indisposés.

5. *Lapins*. — On administra à deux grands lapins, au moyen de la sonde œsophagienne et sans les avoir soumis à un jeûne préalable, 10 cc. de macéré. — Pendant plusieurs jours leur appétit fut faible, ils diminuèrent rapidement de poids, mais finirent par se remettre sans avoir présenté aucun symptôme particulier.

Deux autres lapins furent nourris avec du pain arrosé avec 20 cc. de macéré. — Un d'eux mourut après 48 heures. Il présenta brusquement, quatre heures avant de succomber, des phénomènes de paralysie motrice incomplète analogues à ceux observés précédemment : relâchement des muscles des quatre membres, du tronc, du cou avec conservation des réflexes ; pouls d'abord accéléré, puis petit, lent, irrégulier; respiration anxieuse ; bave claire, assez abondante ; pupilles très dilatées, troisième paupière (membrane clignotante) complètement relâchée. Pas de vomissements, pas d'urines. Mort dans le collapsus, sans convulsions, par paralysie respiratoire.

A l'autopsie, cœur gauche en diastole, sang noir, fluide. Intestin grêle très hyperémié ; foie dégénéré, décoloré, jaunâtre par places ; reins congestionnés ; dans les poumons larges infarctus à la base et aux sommets. Estomac vascularisé, muqueuse grisâtre, détachée par lambeaux dans le grand cul-de-sac. En divers points, larges plaques blanchâtres, opaques. Rate petite, comme contractée.

5. *Singes*. — En nous adressant à ces animaux, nous avions surtout en vue la production des symptômes nerveux si caractéristiques du



côté des organes visuels et le désir de mettre à l'épreuve une espèce animale sur laquelle on n'avait pas encore expérimenté jusqu'ici.

Malheureusement, mal renseigné sur leur réceptivité, nous avons vu succomber à des accidents à évolution extrêmement rapide, les trois singes dont nous pouvions disposer à cette époque. Nous avions administré à ces animaux, extrêmement sensibles par la voie gastrique comme l'expérience nous l'a appris par la suite, des doses excessives sans nous en douter aucunement.

Ces animaux, d'un naturel très défiant, refusèrent de manger du pain ou du lait mêlé avec du macéré. Nous fûmes forcé de leur administrer ce produit par la sonde stomacale, opération qui réussit d'ailleurs sans la moindre peine.

a. Le premier *Rhésus* reçut de cette façon 10 cc. de macéré à midi. Il était à jeûn depuis la veille. Il ne présenta rien de particulier pendant la journée, ni vomissements, ni selles diarrhéiques. A 5 heures on lui administra une nouvelle dose de 10 cc.

Jusque 8 heures du soir, il était gai et vif comme d'habitude. Le lendemain, il fut trouvé mort et déjà raide dans sa cage. — Il n'avait pas vomi, mais les narines et la bouche étaient pleines de mucosités grisâtres, filantes. Les pupilles étaient normales, plutôt petites.

Sur le cadavre, on constata des lésions d'hyperémie dans les organes internes, comme chez les cobayes. Du côté de l'intestin grêle, une forte injection avec ecchymoses; la muqueuse gastrique était rougeâtre, vascularisée, ramollie, la rate petite; le foie et les reins très congestionnés, les poumons splénisés presque en totalité.

b. Un autre de ces animaux a eu 5 cc. de macéré par la même voie. Le lendemain matin, il paraît bien portant et mange sa pitance habituelle. Vers midi, il devient triste, a l'air inquiet et souffrant. Des glaires épaisses, grisâtres s'écoulent du nez et des commissures buccales. Cette sécrétion anormale paraît l'incommoder beaucoup; il toussotte continuellement et s'efforce d'enlever les glaires avec ses pattes. Il se plaint sans cesse d'une voix faible. Les pupilles réagissent normalement, elles sont petites, plutôt contractées. Pas d'urines, pas de selles. Cette situation dure toute la journée.

Le lendemain, son état semble bien aggravé : il se tient immobile, recoquillé sur lui-même au fond de sa cage, indifférent à tout, les yeux fixes, les pupilles petites, ne se dilatant même pas dans l'obscurité (myosis), les paupières à moitié closes et ne se relevant guère. Le pouls est lent, irrégulier (60). la respiration très ralentie (18 à 15), superficielle, diaphragmatique. Cet état se maintient jusque vers 5 heures. Alors l'ani-

mal tombe sur le flanc, presque sans mouvements. Nous l'achevons par du chloroforme.

Lésions peu prononcées à l'autopsie : muqueuse stomacale injectée, intestin grêle normal, vessie distendue par une urine claire, sans trace d'albumine ni de sucre; foie, rate, reins normaux. Poumons un peu œdémateux.

c. A un troisième *Rhésus*, nous n'avions donné que 2 cc. de macéré à midi. Le lendemain, au matin, il paraît un peu dérangé : vers midi, son facies exprime une grande inquiétude, il est rougeâtre, les yeux sont brillants, larmoyants, les pupilles normales. Le pouls, la respiration paraissent un peu accélérés. L'animal tousse et éternue souvent. — Vers 4 heures, même état; des mucosités épaisses entravent la respiration et provoquent des accès dyspnéiques en s'accumulant dans les premières voies. Les pupilles sont manifestement dilatées et réagissent très peu sous l'action d'une lumière vive. Elles se contractent lentement et ne tardent pas, malgré la persistance de l'excitant lumineux, à redevenir larges. L'animal est sans entrain, blotti dans un coin de sa cage. Il reconnaît bien les personnes qui lui sont familières et répond à leur appel, mais n'a guère envie de se déplacer. Il mange encore quelques friandises et avale du lait sans aucune peine.

Vers 7 heures du soir, son état change rapidement. L'animal est devenu absolument inerte et indifférent à tout; il est accroupi, la tête retombant entre les membres inférieurs, la respiration haletante, irrégulière. Le pouls est très faible, ralenti. Le facies a une expression stupide, due à la fixité des yeux et à la dilatation extrême des pupilles, car l'intelligence paraît encore nette. La voix est complètement aphone. Les paupières sont à demi-closes et sans mouvements. L'animal est mort dans les premières heures de la nuit. (Voyez : *Photogramme* 3. *Planche II.)*

Lésions intestinales assez prononcées; par places les tuniques ont une coloration rouge-sang. Estomac un peu hyperémié, muqueuse peu ou point congestionné. Poumons splénisés aux bases. Foie, rate, reins normaux. Méninges hyperémiées, l'arachnoïde présente une injection très marquée. Ça et là quelques foyers hémorragiques restreints dans la moelle cervicale et à la surface du cerveau.

Tels furent nos premiers essais de l'action du jambon par la voie stomacale sur les animaux. — S'ils ne sont pas absolument démonstratifs et ne nous ont pas permis de reproduire le syndrôme botulinique dans toute sa netteté, ils ne laissent pas, cependant, d'être instructifs puisqu'ils prouvent, contrairement à l'opinion commune, qu'il est des espèces

susceptibles d'être gravement atteintes par l'introduction dans l'estomac de matières alimentaires produisant des accidents caractéristiques chez l'homme. Chez les singes, notamment, les manifestations ont plusieurs traits communs avec les troubles morbides observés à Ellezelles et dans les cas les plus graves de botulisme, de mytilisme, etc. Il est fort probable qu'en leur administrant des doses mieux graduées et moins disproportionnées à leur sensibilité extrême au principe actif du jambon, la symptomatologie des accidents, qu'on peut provoquer chez ces animaux, eût présenté des analogies beaucoup plus complètes avec le syndrôme botulinique.

TABLEAU II.

Nos d'ordre	Espèce animale	Poid en grammes	Quantité ingérée	Date de l'ingestion	Date de la mort	Observations
1	Souris	1	2-3 gr. Jambon	30 Dec.	10 Janvier	
2	»	2	»	»	6 »	
3	»	3	»	»	9 »	
4	»	4	»	»	9 »	
1	Rat	1	10-15 gr. Jambon	»	—	Na pas été dérangé.
2	»	2	»	»	—	Id.
3	»	3	»	»	—	Id.
4	»	4	»	»	—	Id.
4	Chat	1080	20 gr. Jambon	»	—	Indisposition passagère.
			75 cc. Macéré	»	—	Légère indisposition.
5	»	980	» »			
40	Cobaye	730	10 cc »	»	31 Dec.	
41	»	712	» »	»	1 Janvier	
42	»	640	5 cc. »	2 Janvier	4 »	
43	»	660	2 cc. »	3 »		
44	»	700	1 cc. »	»	—	Pas de dérangement.
45	»	720	0,5 cc. »	»	—	
48	Lapin	2197	10 cc. »	30 Dec.	—	N'a pas paru incomm.
46	»	2045	10 cc. »	»	—	Id.
47	»	2080	20 cc. »	2 Janvier	4 Janvier	
48	»	2010	20 cc. »	»	—	Mort tardivement après 4 semaines avec diarrhée, cachexie, etc.
1	Singe	2280	10 cc. »	»	3 Janvier	(Voir texte.)
2	»	2610	5 cc. »	»	3 »	
3	»	2800	2 cc. »	»	5 »	

B. Injection sous-cutanée.

La voie hypodermique, qui s'offrait des premières dans nos expériences, a été suivie pour un grand nombre d'essais sur diverses espèces animales, malgré les objections qu'on pourrait faire à son choix.

Les troubles provoqués par l'inoculation du macéré, l'introduction de petits fragments de jambon sous la peau exposent à certaines confusions, nous le reconnaissons volontiers. En effet, ces produits pouvaient contenir des microbes doués de propriétés pathogènes, quand on les introduit dans l'économie par cette voie, d'où des symptômes d'infections diverses, de septicémie peut-être qu'il ne faudrait pas mettre sur le compte des principes actifs du botulisme et qui compliquent l'expérience. D'autre part, beaucoup d'espèces animales, les rongeurs particulièrement, sont très sensibles à l'action des matières décomposées injectées sous la peau.

Nous croyons qu'il a été facile d'éviter toute erreur d'interprétation dans les résultats de ces expériences, grâce à un concours de circonstances favorables.

Des analyses bactériologiques répétées sont venues démontrer que le macéré de viande, de même que le jambon, ne contenaient que deux espèces pathogènes proprement dites : *un microcoque en tétrade*, qui n'a d'action sur les cobayes, les souris qu'à haute dose, et est absolument sans effet sur le chat, le lapin, etc. et un *bacille anaérobie*, dont il sera longuement question au cours de cette étude.

Il n'y existait donc aucune des espèces vulgaires de suppuration, de septicémie, comme il s'en rencontre fréquemment dans les viandes avariées.

Quant aux phénomènes d'intoxication qui pourraient être attribués à l'action de substances dissoutes, ptomaïnes ou autres corps provenant d'une altération d'origine putride, on pouvait affirmer, à priori, qu'elles ne viendraient pas compliquer les expériences.

Au surplus, l'injection de produits putrides donne lieu à une symptomatologie bien connue et souvent décrite, qui se distingue nettement des effets produits par le jambon d'Ellezelles.

Nous reprenons donc notre étude expérimentale et recherchons les effets de l'injection sous-cutanée de l'extrait aqueux du jambon sur les diverses espèces animales. (1)

(1) Les doses, dans la plupart de ces expériences et dans celles qui vont suivre, ont été calculées par rapport au poids des animaux. Elles sont indiquées en kilogramme d'animal.



Nous retrouvons ici la même inaptitude chez quelques espèces à réagir contre l'action des principes nuisibles qu'il contient; mais, résultat assez inattendu et qui montre bien le danger des généralisations hâtives, certaines espèces, qu'on ne parvient pas à rendre sérieusement malades par la voie stomacale, se montrent, au contraire, très réceptives par d'autres voies et manifestent des troubles absolument caractéristiques.

1. *Souris blanches.* — Ces animaux sont excessivement sensibles; des doses totales, variant entre 0,1 et 0,01 de cc., injectées sous la peau, les tuent infailliblement en moins de 24 heures.

Après quelque temps, 6 à 12 heures, ils présentent des signes d'indisposition : ils ne mangent plus, demeurent immobiles; la respiration devient très accélérée, les membres postérieurs inertes. On les dirait endormis. Ils meurent sans se déplacer, accroupis et faisant le gros dos.

A l'autopsie, on trouve localement un peu d'hyperémie des tissus conjonctivaux; peu de lésions macroscopiques des organes parenchymateux; de la congestion passive des organes abdominaux et thoraciques.

Nous sommes certainement resté bien en dessous de la dose minima qui tue rapidement les souris, car nous avons vu mourir dans le même temps, en moins de 24 heures, quatre souris qui n'avaient été inoculées qu'avec 0,001 à 0,0001 de cc.

Le macéré dilué au centième tuait encore à la dose de 0,00025 à 0,0001 de cc.

2. *Rats blancs.* — Bien que paraissant peu réceptifs quand le produit est introduit dans l'estomac, ces animaux succombent assez rapidement aux injections sous-cutanées. Mais, à tout prendre, leur sensibilité est beaucoup moindre que celle des souris.

De deux rats, inoculés avec 0,1 et 0,2 de cc., doses totales, un seul a succombé après 4 jours avec des phénomènes de parésie assez analogues à ceux offerts par les souris. Des doses de 0,5 à 1 cc. tuent sûrement des rats pesant 300 grammes en moyenne au bout de 18 heures.

3. *Chiens.* — Ces animaux nous ont semblé les moins sensibles entre tous.

a. Un jeune chien a reçu trois jours de suite 1 cc. de macéré par kilogr. Il est resté bien portant, mais a eu, à l'endroit de l'injection, une tuméfaction diffuse, douloureuse et chaude, qui a disparu après une huitaine de jours.

b. Un deuxième a eu 5 cc. par kilogr. trois jours de suite. Il a paru malade, fiévreux et a maigri énormément. Il s'est formé un

abcès du volume d'un gros œuf de poule qui s'est ouvert et cicatrisé rapidement. Après une quinzaine de jours l'animal était remis.

Il n'a pas présenté le moindre symptôme de botulisme; il n'a pas cessé de manger et de boire; ses pupilles n'ont pas été dilatées à aucun moment, mais il a été atteint d'une conjonctivite purulente qui a persisté des semaines.

3. Un troisième chien a été injecté avec 10 cc. de macéré par kilogr., trois jours consécutifs.

Il a été pris d'une fièvre intense (40,9°), pendant plusieurs jours. et a succombé dans le marasme vers le huitième, sans qu'on ait constaté aucun symptôme particulier, aucune manifestation de paralysie motrice.

Son autopsie n'a pas non plus révélé des lésions spéciales : pas d'hyperémie intestinale; foie, poumons, reins, rate normaux. La mort paraît due à l'action locale du liquide injecté : il existe dans les deux flancs une inflammation suppurative très intense des tissus conjonctivaux avec extension au péritoine pariétal. Ulcérations vermineuses anciennes de l'estomac.

4. *Poules.* — Deux poules ont reçu sous la peau, l'un 20 cc. en deux fois, l'autre 30. A part un peu d'empâtement local, une diminution de l'appétit et un état de faiblesse musculaire, qui a duré 2 à 3 jours, ces volatiles n'ont rien offert de particulier.

5. *Pigeons.* — Ceux-ci se montrent plus réceptifs et ont présenté une série de phénomènes intéressants au point de vue de la reproduction des symptômes botuliniques.

Les doses mortelles ont varié de 0,5 à 2 cc. pour un animal pesant 250 grammes en moyenne. Ceux qui ont reçu moins, 0,1 à 0,05 de cc., ont survécu et ne semblent pas avoir été sérieusement malades. Ils n'ont pas cessé de manger.

Aux doses de 1 à 2 cc. on voit évoluer rapidement une série de troubles particuliers qui aboutissent fatalement à la mort. Après 36 à 48 heures, quelquefois même plus tardivement encore, apparait le premier signe auquel nous reconnaissions que le pigeon était atteint : l'animal laisse pendre les ailes. Quand on veut le saisir il cherche à s'échapper par le vol, mais il s'en trouve incapable : ses ailes battent mollement et bientôt ne le soulèvent plus. Le pigeon cherche à se dérober, en courant, les ailes entr'ouvertes et en titubant. Bientôt la parésie s'étend et se complète : la tête pend inerte et retombe quand on la relève; l'animal paraît s'appuyer sur le sol au moyen du bec; les plumes se hérissent; l'animal reste immobile sans un mouvement

ni une contraction des journées entières dans cette attitude caractéristique, les ailes pendantes, la tête baissée.

En même temps, on constate que les paupières inférieures sont relevées et ferment plus ou moins complètement l'œil. Les pupilles sont dilatées, parfois à un degré extrême et inégales. Enfin, tous les pigeons ont été pris, dans les dernières heures, de hoquets, de spasmes comme s'ils voulaient vomir et il s'est écoulé du bec un liquide verdâtre parfois très abondant. (Voyez : *Photogramme* 5, *Pl. II*).

Cet état morbide dure six à douze heures, quand les doses sont fortes, parfois trois et même quatre jours. Finalement, le pigeon meurt dans la position caractérisée plus haut, les ailes entr'ouvertes, la tête retombée sur le côté, les yeux fermés.

A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion grave en apparence. Il y a de l'hyperémie des organes abdominaux et respiratoires. Localement aucune altération prononcée.

6. *Chats.* — Chez ces animaux, qui peuvent ingérer sans grand inconvénient pour leur santé des quantités colossales de matières extrêmement dangereuses pour d'autres espèces animales, l'inoculation sous-cutanée du macéré provoque des symptômes graves à des doses relativement peu considérables.

En outre, on observe des manifestations nerveuses, paralytiques des plus intéressantes. — *L'état morbide déterminé chez le chat par l'injection du jambon macéré présente une physionomie propre que nous n'avions jamais rencontrée auparavant, et ne correspond aux phénomènes pathologiques d'aucune des intoxications ou des infections connues et décrites jusqu'à ce jour.*

Nous résumons en les condensant des observations faites sur une série d'animaux d'âge et de force assez différents. (Voir : Tableau III.)

Des doses considérables, équivalant à 5—10 cc. par kilogr., ont provoqué des phénomènes suraigus assez analogues à ceux observés chez les singes. Un animal a succombé 18 heures au plus après l'inoculation. Jusque tard dans la soirée, il n'avait présenté aucun phénomène particulier; il mourut pendant la nuit. Les pupilles étaient très dilatées sur le cadavre et des sécrétions grisâtres, épaisses obstruaient les premières voies. L'autre a vécu 38 heures; il est mort avec des troubles graves de la respiration et de la circulation, des accès de suffocation, de la mydriase, etc.

A la dose d'un cc. de macéré environ par kilogr., dans chaque cas, après un laps de temps variable, la mort est survenue plus tardivement et précédée d'un ensemble symptomatique presque invariable. Deux animaux seulement ont succombé en 48 à 56 heures; ils étaient très jeunes

et athrepsiques. Les autres ont vécu *en moyenne neuf jours*, un seul a été *jusque vingt-six jours*. (Voir : *Tableau IV.)*

Généralement il y a une période latente, d'une durée rarement moindre de 36 heures, pendant laquelle l'animal paraît dans son état normal.

Après cette période, pendant les vingt-quatre heures qui suivent, les premières atteintes du mal se trahissent par un état de tristesse, d'indifférence qui contraste vivement avec la pétulance et la gaîté habituelles des jeunes chats. Ils ne se remuent plus, refusent toute nourriture et semblent dormir beaucoup. Ils boivent encore du lait mais sans avidité.

Il ne survient ni vomissements ni diarrhée. Les selles, les urines sont normales.

Au bout de deux à trois jours, on voit apparaître alors des manifestations de parésies motrices curieuses.

La physionomie de l'animal acquiert quelque chose de spécial : *son facies a une expression d'hébétude; l'abolition des mouvements de clignotement et des mouvements de pourléchage, dont les chats sont si coutumiers, est complète. Les globes oculaires sont à peu près immobiles, l'œil est atone, le regard fixe, les pupilles sont largement dilatées. La contraction volontaire de l'iris semble aussi très réduite.*

A fur et à mesure des progrès de la maladie, la mydriase ne fait que se prononcer davantage et en même temps l'insensibilité de l'iris aux excitations lumineuses s'accentue. Au commencement de cette période, quand une lumière vive est brusquement approchée de l'animal tenu dans l'obscurité, l'iris se contracte encore, mais toujours lentement et sans arriver à présenter une ouverture linéaire, comme chez le chat normal. — Plus tard, dans les derniers jours la dilatation est énorme, le limbe se réduit à un millimètre et demeure totalement inerte même sous l'influence des excitations les plus puissantes. *Le regard est alors vitreux, absolument fixe et donne à la physionomie une expression inoubliable.*

Nous n'avons pas constaté d'inégalité dans la dilatation pupillaire; les deux iris ont toujours semblé également dilatés et la pupille offre une forme plus ou moins régulière, circulaire (1). (Voir : *Phot. I, Pl. II.)*

Pour nous rendre bien compte de l'étendue des troubles de l'iris, nous avons toujours procédé par comparaison avec un animal non inoculé

(1) Il n'y a pas de blépharoptose chez les chats inoculés; ces animaux, à l'état normal, n'ont pas, non plus, de chûte des paupières supérieures pendant le sommeil, à proprement parler.



placé exactement dans les mêmes conditions d'éclairage et nous pouvons affirmer la constance des phénomènes décrits ici, après en avoir rendu témoins les habitués de notre laboratoire.

En même temps que ces manifestations visuelles, apparaît du côté de la langue un phénomène qui nous a particulièrement frappé et qui n'a pas fait une seule fois défaut chez douze animaux.

La langue sort du museau, elle fait de plus en plus saillie et bientôt elle reste pendante sur une longueur de deux à trois centimètres des journées entières, quelquefois huit et dix jours durant. Au début, l'animal parvient encore à retirer l'organe et à le maintenir en position normale; il n'y a pas paralysie, mais parésie de la langue. Plus tard, il la retire avec peine, quand on le stimule, et il la laisse repasser bientôt. Dans les derniers jours, le prolapsus lingual est permanent, complet. La langue se dessèche et se fendille, parfois elle est profondément blessée par des morsures des canines et le resserrement des mâchoires.

Vers la même époque, à partir du 3e jour, *les sécrétions nasale et buccale ont changé complètement de caractère* : les naseaux, le fond du gosier sont remplis de mucosités grisâtres, très épaisses, filantes qui, à mesure qu'elles s'accumulent, gênent énormément l'animal. Il fait des efforts manifestes d'expuition pour s'en débarrasser. De temps en temps, il paraît menacé de suffocation. Il survient alors *des accès de toux rauque, comme croupale*, qui amènent un soulagement passager.

Cette sécrétion anormale paraît également exister dans les voies respiratoires profondes, la trachée et les bronches. On entend parfois un râle trachéal à distance et le thorax est plein de bruits à l'auscultation.

En outre, *la phonation ne tarde pas à être abolie.* D'abord les miaulements acquièrent une tonalité étrange : ils sont sourds, rauques; bientôt ils sont complètement éteints. Cette aphonie totale a persisté des semaines chez plusieurs chats.

L'*anorexie* est complète dès le début; à partir du moment où les effets de l'inoculation se manifestent, le chat ne prend plus aucune nourriture solide. Il cesse même bientôt de lapper du lait. *Il reste ainsi pendant dix et même douze jours sans boire, ni manger, jusqu'à se laisser mourir de faim.*

On peut constater, d'ailleurs, qu'il y a de la *dysphagie* et bientôt de *l'aphagie totale.* Non seulement le chat n'essaie plus de boire, mais le lait introduit dans la bouche ou même versé avec une pipette au fond du gosier n'est plus ingurgité. Il reflue, au contraire, aussitôt ou amène des accès de suffocation en s'introduisant dans la trachée. Les liquides portés par la sonde jusque dans l'estomac sont retenus.

L'animal, s'il échappe aux effets immédiats de l'inoculation, serait donc condamné à mourir fatalement d'inanition à cause de cette impos-

sibilité complète et persistante d'avaler sa nourriture. Il semble, en effet, dans plusieurs de nos expériences, qu'à un moment donné une amélioration notable s'est produite dans l'état général. Le chat n'est plus affalé sur le plan abdominal, il est parvenu à se remettre sur ses pattes et il relève la tête. La langue même est parfois rentrée dans la bouche, les sécrétions anormales ont diminué. *Seules les pupilles demeurent très dilatées et inertes, la voix reste absolument aphone.* Bref, on est tenté de croire que l'action des principes actifs du jambon s'épuise ou qu'ils sont éliminés plus ou moins complètement. Aussi, plus d'une fois nous nous sommes dit qu'en alimentant les animaux de force à ce stade, au moyen de la sonde œsophagienne, on parviendrait probablement à les sauver d'une mort certaine.

Un essai, pratiqué plus tard sur deux chats avec une dose sûrement mortelle de toxine du microbe botulinique, a prouvé l'exactitude de cette manière de voir.

L'*évacuation des urines, des matières fécales* a fait défaut pendant toute la durée de la maladie dans plusieurs cas. Chez deux petits chats atteints de diarrhée profuse, les selles furent complètement taries.

Considérés à ce moment, les animaux présentent vraiment un état des plus caractéristiques : les uns restent couchés tout le temps la tête allongée, sans faire la moindre tentative de déplacement, indifférents à toute caresse, à tout appel, et comme plongés dans un sommeil léthargique. D'autres sont encore debout, le dos rond, les pattes ployant à moitié sous le poids du corps, le cou tendu et la tête ballante, le museau au niveau du sol. Chez tous, la langue fait prolapsus, des mucosités épaisses et grisâtres s'écoulent des commissures buccales, la physionomie est sans expression, l'œil immobile et l'iris presqu'effacé.

Obligé de se relever, l'animal se meut paresseusement, il va chercher un coin obscur pour s'y cacher. Après quelques pas, il se couche et ne se relève plus qu'à grande peine.

Cet état persiste quatre à cinq jours, quelquefois davantage.

Puis les troubles moteurs s'accusent et bientôt l'inertie devient complète. Lorsque l'animal parvient encore à se mettre debout, il retombe presqu'aussitôt sur le flanc, le cou allongé, tout le corps affalé.

Jusque dans les dernières heures, *la sensibilité générale et l'intelligence ne paraissent pas gravement atteintes.* Le chat retire le membre qu'on pique; il cligne des yeux quand on effleure la cornée, etc. Il entend et il voit, mais la rigidité de son facies, l'absence totale de voix, l'inertie musculaire générale ne lui permettent guère de manifester ses sentiments et font qu'on pourrait douter de la conservation complète de ses fonctions cérébrales.



Il est difficile de se rendre exactement compte de l'*état de la vision*. Existe-t-il une paralysie de l'accommodation et comment la constater? — Tout ce qu'il nous est permis d'affirmer c'est qu'on peut parfois soupçonner un défaut réel d'accommodation. Placés à proximité de leur cage, certains de nos chats, incomplètement parésiés, tentaient de s'y réfugier mais tombaient maladroitement dans le vide, comme s'ils mesuraient imparfaitement la distance à franchir. Parfois, en leur faisant parcourir un banc, une table, ils allaient droit devant eux sans paraître se douter qu'un point d'appui solide allait leur faire défaut.

Dans aucun cas, la vue ne semble abolie. Les animaux, aussi longtemps qu'ils sont capables de mettre en action leurs muscles locomoteurs, évitent les obstacles; ils ne se meuvent jamais en aveugles et ne donnent pas tête baissée contre un mur. Mais leur démarche est mal coordonnée; ils évitent les obstacles par un mouvement exagéré, parfois ils manquent le but et tombent sur le côté.

La marche, d'ailleurs, a quelque chose de particulier; c'est celle d'un individu peu assuré de son équilibre; elle ressemble à celle de l'ivrogne.

L'épuisement de l'action musculaire est prompt et se reconnaît dès le début. Il se trahit également par la marche : après quelques pas, le chat se couche, comme s'il était à bout de forces; pourchassé, il se se relève mais tombe bientôt sans pouvoir se remettre en mouvement.

Nous avons prié notre collègue, M. Van Duyse, de pratiquer l'examen à l'ophtalmoscope de plusieurs animaux. *Aucune anomalie n'a été constatée ni du côté des milieux transparents, ni du côté de la rétine, à part un certain degré d'anémie, de pâleur des tissus du fond de l'œil.*

Enfin, on n'observe pas chez le chat de strabisme, d'exophtalmos; mais plusieurs fois il y eut de la *conjonctivite purulente* et même des *ulcères de la cornée*, dûs probablement à l'absence de sécrétions, de mouvements de clignement, etc.

Il nous reste, pour compléter ce tableau, à y ajouter quelques traits concernant les fonctions respiratoires et circulatoires.

Au début, le rythme de la *respiration est manifestement accéléré;* les mouvements sont même très fréquents pendant les 24 à 36 premières heures. Plus tard, *ils se ralentissent, deviennent superficiels, puis lents et irréguliers. Il y a des accès de dyspnée à intervalles.*

De même, le *pouls est fréquent au commencement et devient très lent, irrégulier à la dernière période. Quant à la température, elle ne dépasse pas la normale,* sinon dans les premières heures de maladie; *elle baisse notablement dans la phase terminale.*

Nous donnons ci-dessous, à titre d'exemples, la marche de la température, de la respiration et les changements du poids chez les chats No III, VI et IX.

TABLEAU III.

CHAT No III. Le 10 *janvier inoculé avec* 2,5 *cc. p. k°*
sous la peau. Poids : 2860.

APRÈS L'INOCULATION	POIDS	RESPIRATION	POULS	TEMPÉRATURE		OBSERVATIONS
				MATIN	SOIR	
1r jour	2760	40	200	38,6	38,3	
2e jour	2560	60	200	38,3	38,3	
3e jour	2520	30	160	38,2	38,5	
4e jour	2480	25	180	38,3	38,1	
5e jour	2200	25	180	37,9	37,2	
6e jour	2160	25	110	35,4	35,6	
7e jour	1980	Irrégulière	25 à 40	28,1		

CHAT No VI. Le 17 *janvier inoculé avec* 1,5 *cc. p. k°*
sous la peau. Poids : 1180.

1r jour	1160	40		39,2	39,0	
2e jour	1100	80		39,9	40,2	
3e jour	1075	40		39,3		
4e jour	1010	40		38,8	38,5	
5e jour	960	40		37,6	38,3	
6e jour	920	22		38,3	38,5	
7e jour	915	23		38,2	38,2	
8e jour	870	33		38,4	38,3	
9e jour	835	Irrégulière		37,5	36,5	

CHAT No IX. Le 16 *janvier inoculé avec* 1,5 *cc. p. k°. Poids :* 2200

1r jour	2180	40		38,2	38,1	
2e jour	2150	40		38,2	38,5	
3e jour	2115	40		40,0	40,3	
4e jour	1980	38		39,2	38,7	
5e jour	1930	35		37,9	37,8	
6e jour	1800	26		37,8		
7e jour	1710	24		37,6		
8e jour	1705	20		35,6		
9e jour	1680	Irrégulière		34,2		

TABLEAU IV.

	POIDS	DOSE INOC. PAR K°	DATE DE L'INOCULATION	DATE DE LA MORT	SYMPTOMATOLOGIE	LÉSIONS ANATOMIQUES
1	1205	2,8 cc.	10 janvier	14 janvier	Symptômes caractéristiques après 48 h. : mydriase, aphonie prolapsus lingual très prononcé; aphagie complète, rétention des urines. Accès dyspnéiques, peu de sécré ions anormales. Poids le 14 janvier : 940 gr.	Lésions décrites, p. 300. Localement : une gouttelette de pus.
2	1070	2,5 cc.	10 janvier	21 janvier	Même symptomatologie, mais plus longue durée des phénomènes et rémissions marquées vers le 14-16. Aphagie totale et menaces de suffocation quand on essaie de nourrir l'animal. La T. oscille entre 39°,2 et 38°,2 Poids le 21 janvier : 680 gr.	Tissus secs, pas d'hyperémie intestinale. Vessie vide, foie foncé Vésicule biliaire colossale du vol. d'un œuf de pigeon. Localement : rien.
3	2860	2,5 cc.	10 janvier	17 janvier	Animal âgé : symptomatologie des plus caractéristiques. Peu d'hypersécrétion buccale. Voix rauque, mydriase colossale pendant 4 jours, inertie complète de l'iris. Paupières abaissées, ouverture palpébrale rétrécie. 3e paupière relachée le 16 janv.	Rien localement. — Peu d'hyperémie intestinale. Foie très dégénéré par places. Rate petite, comme contractée. Vessie distendue par urines. Poumons : œdème et hépatisation très étendus. Enveloppes du cerveau très hyperémiées, petits foyers hémorragiques dans le bulbe, la moelle allongée et la moelle épinière.
6	1180	1,5 cc.	17 janvier	26 janvier	Symptomatologie très nette : prolapsus lingual très prononcé, beaucoup de mucosités grisâtres, aphonie et aphagie vers le 3e jour. Mieux vers le 23 janvier. Conjonctivite purulente, langue retirée, bouche sèche. Accès de suffocation à plusieurs reprises le 22-24.	Lésions habituelles d'hyperémie. Poumons : hépatisation et larges infarctus.
7	690	1,5 cc.	10 janvier	12 janvier	Athrepsique, diarrhée profuse arrêtée dès le 2d jour. Myosis les premières heures puis un peu de dilatation. Prolapsus lingual. Pas de bave, gorge sèche. T. 38°,7.	Lésions d'entérite folliculaire.
8	[illegible]	[illegible]	10 janvier	12 janvier	Mêmes symptômes que le n° 7	Id.

9	2200	1,5 cc.	16 janvier	25 janvier	Animal très résistant : symptômes typiques ap. 48 heures. Toux spasmodique, rauque, fréquente ; sécrétions buccales et pharyngées très épaisses et abondantes, menaces de suffocation pendant 2 premiers jours. Puis bouche sèche, langue très allongée, aphonie et aphagie totales. Mieux vers le 22 janvier.	Localement : rien. Poumons normaux, peu d'hyperémie des organes abdominaux. Foie dégénéré.
12	2110	0,5 cc.	16 janvier	29 janvier	Mêmes symptômes que le nº 9. Rémission marquée vers le 19, a paru succomber à l'inanition par aphagie totale. Poids le 29 janvier : 1490 gr.	Lésions très peu marquées.
14	1120	0.5 cc.	16 janvier	22 février	Symptômes chroniques : Prolapsus lingual persistant, hypersécrétion buc. Mydriase, aphonie, dysphagie pendant dix à quinze jours avec rémissions. Diarrhée sanguinolente le 18 février et jours suivants. Amaigrissement extrême, eczéma. Appétit énorme.	Lésions d'entérite ulcéreuse et hémorragique. Foie dégénéré. Poumons normaux.
15	2700	0,5 cc.	16 janvier	—	Symptômes atténués : mydriase très prononcée le 4e jour jusqu'au 12e. Hypersécrétions abondantes. Prolapsus passager, aphonie, diarrhée. Poids le 30 janvier : 1810.	
16	2120	0,2 cc.	16 janvier	—	Symptômes passagers : un peu de mydriase pendant 8 jours. Pas de prolapsus ling. Poids le 30 janv. : 1880.	
17	1820	0,1 cc.	16 janvier	—	Pas de symptômes caractéristiques. Poids le 30 janvier : 1610.	
24	2480	10 cc.	11 février	4 mai	Inoculé avec un macéré du 23 janvier qui était altéré et contenait des bac. fluorescents. N'a eu que des symptômes atténués, comme chat nº 15. Mort 9 semaines plus tard après avoir eu des diarrhées fréquentes et avoir maigri énormément. Poids le 4 mai : 1810.	Intest. grêle hyperémié, muqueuse épaissie et ulcérée çà et là, contenu liquide rougeâtre, sanguinolent. — Foie peu volumineux, foncé. Rate petite, pâle. Reins décolorés, zône corticale sclérosée. Poumons normaux.
23	1380	2 cc.	11 février	20 février	Inoculé avec *macéré phéniqué*. Symptômes habituels très caractérisés, bave épaisse, aphonie, mydriase énorme à partir du 14 février. N'a pas présenté de prolapsus lingual si ce n'est dans les derniers jours, à partir du 18 février. Poids le 20 février : 950 gr.	Localement : petit abcès, avec pus verdâtre. Hyperémie intestinale marquée. Foie en grande partie dégénéré. Rate petite, etc.

Localement, on ne constate pas la moindre trace de tuméfaction ou d'œdème.

Le *dénouement fatal* arrive par arrêt des mouvements respiratoires et circulatoires avec un relâchement musculaire complet, sans aucune apparence de convulsions, de contractions spasmodiques. Tout au plus, constate-t-on quelques mouvements rythmiques des membres dans les derniers moments de l'agonie.

Les rares animaux, au nombre de trois, qui ont guéri, ont présenté un *ensemble symptomatique atténué* : de la dilatation pupillaire parfois très considérable et persistante, un prolapsus de la langue passager, intermittent pendant un ou deux jours; de l'aphonie complète durant des semaines; de la dysphagie qui cesse après quelques jours, de l'hypersécrétion buccale modérée, etc. Ils regagnent très lentement leurs forces, souvent leur appétit est extraordinairement développé et, malgré cet état famélique, ils restent fort maigres. Il survient assez fréquemment, pendant la longue période de convalescence, de la diarrhée parfois sanguinolente ou des selles crayeuses, de la chûte des poils et des affections comme eczémateuses.

Les *lésions apparentes à l'autopsie* ne sont guère en rapport avec la gravité des symptômes qui ont amené la mort : à part un état variable d'hyperémie du foie avec dégénérescence par places plus ou moins étendues, de la congestion passive des reins, des poumons, allant jusqu'à l'infarctus hémorragique, l'œdème et l'hépatisation, il n'y a à signaler que l'état presque constant de réplétion de la vessie et de la vésicule biliaire, qui atteint parfois des dimensions énormes. La rate est pâle, petite. Le cœur est arrêté en diastole, le sang fluide, noirâtre. Localement, il y a un peu de suffusion sanguine, quelquefois une goutte de pus épais.

L'*étude histologique* des principaux organes et du système cérébro-spinal, en particulier, a été faite pour plusieurs chats. Nous donnerons un exposé d'ensemble des lésions anatomo-pathologiques dans la III[e] partie de ce mémoire.

7. *Lapins.* — Chez ces animaux extrêmement sensibles au principe actif du jambon d'Ellezelles, les symptômes varient plus ou moins d'après la dose.

Dans une première série, des doses vraiment massives ont agi presque comme un poison foudroyant. Après un laps de temps qui varie de huit à douze heures, pendant lequel les lapins inoculés se conduisent comme des animaux parfaitement sains, ils sont pris, parfois avec une brusque-

rie extraordinaire, de troubles graves et meurent en un quart d'heure à une demi-heure. Après avoir jeté un cri très aigu, ils tombent sur le flanc complètement parésiés, ils font quelques mouvements des membres et succombent par arrêt de la respiration (1).

Aux doses moyennes ou faibles, la période d'incubation s'allonge; elle dure douze à dix-huit heures en moyenne, quelquefois trente-six à quarante-huit heures. Pendant tout ce temps, les animaux mangent comme d'ordinaire.

Les signes d'un état morbide apparaissent ensuite rapidement. Tout d'abord, le lapin cesse de manger et paraît faible, apathique; la respiration s'accélère, devient superficielle et en même temps les battements du cœur augmentent rapidement de fréquence. La température centrale s'élève de 0,5 à 0,9°.

L'animal se tient immobile, haletant; ses flancs battent avec une grande fréquence; souvent il relève la tête et semble humer l'air, les narines et le museau entr'ouverts et humectés d'une bave claire, nullement visqueuse.

Il perd de plus en plus ses forces et demeure couché sur le plan abdominal, le cou allongé et les membres postérieurs ou antérieurs parfois écartés. Lorsqu'on le prend en main, par les oreilles, il se débat faiblement. On constate un relâchement considérable des muscles des membres et du tronc.

Il ne tarde pas à tomber dans un état de parésie complète. Tantôt il gît sur le flanc, immobile; tantôt le corps affalé sur le ventre repose inerte tandis que la tête mal soutenue par les muscles du cou tombe sur le côté. (Voir : *Phot.* 2, *Pl. III.)*

La parésie progressive descendante devient finalement générale, mais il n'y a jamais abolition totale de la contractilité. On observe encore de temps en temps du spasme des membres, de courtes contractions de divers groupes.

Pris en main, le *corps de l'animal donne alors la sensation d'une masse flasque « comme une loque », la tonicité musculaire étant pour ainsi dire nulle.*

Quelquefois la parésie s'étend à quelques groupes seulement des muscles locomoteurs : l'animal est accroupi, la tête appuyée sur le côté, mais l'arriere-train a conservé sa motilité, les membres postérieurs sont retirés sous le corps et restent vigoureux. D'autrefois les membres pos-

(1) Ce genre de mort rappelle les phénomènes (mort par asphyxie) observés dans une infection aigue par le *Bac. anthracis.*



térieurs sont seuls atteints et le lapin se traine péniblement, le museau en l'air, sur les pattes de devant, les pattes postérieures étant largement écartées et inertes. Quelquefois, enfin, un seul membre paraît pris.

Tandis que ces phénomènes du côté du système musculaire font de rapides progrès, les autres troubles s'accentuent également : l'*écoulement d'une bave limpide, peu épaisse par les narines et le museau devient plus abondant; les pupilles sont généralement dilatées, parfois au plus haut degré, toujours peu sensibles à la lumière et lentes à se contracter.* Rarement elles parviennent à se retrécir, même après un temps assez long, au même degré que la pupille d'un lapin normal placé dans des conditions d'éclairage identiques.

Exceptionnellement, au lieu de la mydriase, on voit au début du *myosis;* il fait promptement place ensuite à une dilatation plus ou moins considérable.

Plus rarement encore on observe une ouverture inégale, irrégulière de l'iris; la mydriase est aussi prononcée dans les deux yeux.

L'œil paraît, en outre, plus brillant; parfois les conjonctives sont *injectées et le globe oculaire parait un peu saillant hors de l'orbite* (exophtalmos). Rarement il y a un léger strabisme convergent vers le bas.

Enfin, chez presque tous les animaux il y a du relâchement plus ou moins complet de la 3[e] paupière, de la clignotante, souvent rouge, injectée plusieurs heures et même des journées entières avant la mort.

L'examen ophtalmologique du fond de l'œil, chez les albinos surtout, montre une *rétine partout normale*, sans trace d'hémorragie, etc., mais souvent remarquablement pâle.

Depuis le moment où il est devenu malade, le lapin cesse de manger, de faire des mouvements de mastication. *Les liquides versés au fond du gosier refluent comme si l'aphagie était complète.*

La sensibilité générale et les grands réflexes semblent longtemps intacts. Le réflexe vaso-moteur de l'oreille persiste jusque dans les dernières heures; la sensibilité cornéenne ne disparaît qu'à la période agonique Les piqûres des membres provoquent des mouvements de déplacement plus ou moins étendus, même quand la parésie semble déjà totale.

Presque toujours *il y a rétention complète des urines* et *absence de selles* pendant la période de parésie.

Enfin, *la dyspnée devient menaçante,* les mouvements respiratoires sont de plus en plus laborieux, irréguliers, superficiels; le cœur se ralentit et ses contractions sont extrêmement faibles, rares; la température tombe rapidement; les muqueuses pâlissent ou se cyanosent un peu et la mort

survient dans un état léthargique, après une série de troubles morbides dont la durée ne dépasse guère cinq à six heures.

Le cadavre demeure dans la position où l'animal se trouvait pendant la période paralytique, souvent accroupi ou allongé sur le plan antérieur, les pattes plus ou moins écartées, la tête sur le côté, fixé par une raideur cadavérique très précoce dans l'attitude où il a succombé.

A l'endroit injecté, *on ne constate, dans le très grand nombre des cas, aucune espèce d'altération.* Il ne se produit jamais de tuméfaction chaude, d'induration douloureuse ou d'abcès; tout au plus observe-t-on de temps en temps un peu d'infiltration molle, œdémateuse sans élévation de la température locale ni rougeur de la peau.

Nous avons noté chez les animaux qui ont succombé à de fortes doses une rigidité des muscles tout à fait inaccoutumée trois à quatre heures déjà après le décès. *Cette raideur cadavérique précoce est une manifestation tellement frappante,* nous l'avons constatée un si grand nombre de fois, en été comme en hiver, que nous n'hésitons pas à la signaler parmi les phénomènes nécroscopiques constants.

De même nous pouvons affirmer *la lenteur réelle de la décomposition des cadavres des lapins, etc.;* elle est certainement, en comparaison de la rapidité avec laquelle les altérations putréfactives s'établissent dans nombre d'infections, remarquablement tardive.

Les seules lésions constantes à l'autopsie sont celles d'une hyperémie de l'intestin grêle et du gros intestin souvent marquée. Il y a, en outre, de la congestion passive des reins, dont la zône moyenne est très foncée. Le foie est généralement volumineux, friable; son parenchyme présente l'aspect d'un tissu atteint de dégénération profonde; il est décoloré sur une étendue plus ou moins grande; souvent par places il a une teinte gris-sale ou jaune-clair. Parfois la dégénérescence graisseuse, en deux ou trois jours, a atteint tout l'organe. La vessie est généralement pleine d'urine claire, sans albumine, ni sucre, quelquefois colossalement distendue. Les poumons sont fortement hyperémiés, parsemés d'infarctus noirâtres plus ou moins volumineux; tout un lobe et même l'organe entier sont de temps en temps envahis par l'hépatisation. Enfin, l'œdème domine dans quelques cas. Le cœur gauche fortement distendu est arrêté en diastole. Le sang est fluide, de couleur noirâtre.

Du côté du système nerveux, nos autopsies ont permis de reconnaître parfois des lésions macroscopiques importantes *telles que des hémorragies diffuses dans la moelle allongée, la protubérance, au voisinage de l'aqueduc de Sylvius, et dans la moelle épinière.*



Localement, dans le tissu sous-cutané, les altérations sont toujours peu étendues et peu graves : une petite suffusion sanguine de la largeur d'une pièce d'un à deux francs, de l'infiltration réduite d'un liquide séreux avec quelques bulles de gaz, un peu d'exsudat fibrineux ou gros comme un pois de pus épais, jamais d'œdème gélatiniforme, sanguinolent, etc.

7. *Cobayes*. — Les manifestations observées chez ces petits animaux ne diffèrent en rien de celles décrites pour les lapins. Nous ne pourrions que répéter les traits principaux du tableau donné ci-dessus.

Nous notons seulement, à titre de symptôme bien caractérisé, *l'aphonie complète* : le cobaye, que l'on ne peut manier sans qu'il jette des cris aigus, est devenu absolument muet.

Les effets de l'inoculation sur les centres respiratoires se traduisent très nettement par l'attitude; la tête est fortement étendue, le museau en l'air, comme si l'animal était pris d'un accès d'asthme.

Les troubles oculaires sont plus difficiles à constater : la dilatation pupillaire ne se voit bien que chez les albinos; elle s'observe moins facilement chez les autres à cause de la pigmentation très foncée de l'iris qui ne se distingue guère sur le fond noir de l'œil.

Mêmes lésions nécroscopiques, mais chez les cobayes *l'hyperémie intestinale* est fort marquée, l'intestin grêle a souvent une teinte rouge-violacé, il présente des ecchymoses et contient un liquide sanguinolent. De même, *les poumons sont très congestionnés;* dans beaucoup de cas ils forment une masse lourde, noirâtre.

Nous avons essayé, sans grand succès, d'obtenir chez les lapins et les cobayes des *manifestations à évolution lente, plutôt chronique* en leur inoculant de petites doses sous la peau.

Dans le plus grand nombre des cas, les animaux sont morts avec des manifestations d'une maladie aigüe du moment où les doses réfractées sont devenues voisines de la dose léthale minima.

En espaçant davantage les doses non mortelles, en administrant, par exemple, 0,0001 gr. de deux en deux jours par kilogramme, les uns ont survécu et n'ont présenté aucun symptôme caractéristique. Ils ont même paru se vacciner graduellement, car ils ont pu après une dizaine de jours supporter des doses sûrement mortelles. Les autres ont succombé, après deux à quatre semaines, dans le marasme.

Ils ont présenté la même symptomatologie, peu caractéristique, que les lapins morts tardivement après administration d'une dose unique.

Ils ont perdu graduellement du poids et finalement leur maigreur a atteint un degré extrême, bien que leur appétit était bon et parfois même exagéré.

Chez ces animaux, on ne constate aucun phénomène particulier si ce n'est une diarrhée parfois abondante et de la perte des poils.

8. *Grenouilles.* — Le macéré a pu être injecté à la dose de 0,5 cc. plusieurs fois par jour à des grenouilles sans provoquer le moindre symptôme.

Un petit morceau de jambon introduit sous la peau est resté en place chez un de ces animaux pendant plusieurs semaines et n'a occasionné aucun dérangement.

C. Injection intra-péritonéale.

Des doses de 0,1 à 0,5 cc. introduites dans la cavité péritonéale tuent le lapin et le cobaye en 12 à 24 h. avec des symptômes de parésie très prononcés. A doses moindres de 0,05 à 0,01 la mort est plus tardive et les animaux ne succombent parfois qu'après cinq à six jours.

Enfin, les doses faibles (0,005 à 0,001) sont souvent supportées sans accident apparent.

Il semble donc, toutes choses égales, que l'action du macéré est moins prononcée après introduction dans le péritoine qu'après injection sous-cutanée. Les lapins et les cobayes inoculés meurent plus tard et supportent même des doses qui tuent quand on les introduit directement dans le sang ou sous la peau (1). Mais nos expériences avec le macéré ont été trop peu nombreuses pour établir ce point avec une entière certitude. Nous y reviendrons à propos des effets de la toxine par la même voie.

A l'autopsie, on trouve un peu d'épanchement séreux dans la cavité et de l'hyperémie plus ou moins intense des organes abdominaux et thoraciques.

D. Injection intra-veineuse.

Nous nous sommes borné à un nombre restreint d'expériences chez le lapin par cette voie, après avoir constaté l'identité complète des effets ainsi obtenus avec ceux déterminés par la voie hypodermique.

(1) Le même fait se retrouve pour les inoculations intra-périonéales faites avec diverses toxines microbiennes : le poison de la diphtérie (Cfr. Roux : *Contribution à l'étude de la diphtérie;* Ann. Inst. Pasteur, p. 636, 1888), du bacille d'Eberth, etc. (Sanarelli : *Étude sur la fièvre typhoïde expérimentale;* Ibid., p 200, 1894).



Les lapins, auxquels on injecte dans une veine marginale de l'oreille 0,1 à 0,01 cc. de macéré meurent très rapidement, en 24 heures au plus tard, le plus souvent en 12 à 18 heures avec des symptômes parétiques, etc., qui surviennent toujours après une période d'incubation assez longue durant 8 à 10 heures.

Des essais institués parallèlement par voie sous-cutanée et intra-veineuse ont démontré que les animaux inoculés par la veine ne meurent généralement pas plus tôt.

Une dose massive de 0,5 à 1 cc., lancée brusquement dans la circution générale, chez quatre forts lapins les a tués en 8 à 15 heures avec des troubles qui ont fait apparition au plus tôt huit heures après l'injection intra-vasculaire et ont duré une demi-heure à plusieurs heures.

Les mêmes doses données par la peau provoquent la mort des animaux à peu près dans le même laps de temps et avec des manifestations identiques, mais la durée de la période d'incubation est un peu plus prolongée.

La voie intra-veineuse nous a encore servi, sans grands résultats, pour essayer de vaincre la résistance exceptionnelle des *chiens*.

Deux chiens, de petite taille, ont reçu dans la veine crurale, l'un 10 cc. et l'autre 20 cc. de macéré filtré sur deux doubles de papier. Ils ont paru indisposés le lendemain et apathiques pendant plusieurs jours et ont perdu du poids; mais ils se sont finalement remis complètement.

E. INJECTION INTRA-CRANIENNE.

Nous avons eu recours à cette voie d'administration assez exceptionnelle dans le but de rechercher si les troubles nerveux, d'origine probablement centrale, ne se manifesteraient pas à dose moindre, avec une plus grande netteté et après une incubation plus courte, en portant directement le macéré au contact des tissus nerveux.

Quelques essais chez le lapin ne nous ont guère encouragé à persister dans cette entreprise.

Nous avons fait des inoculations sous la dure-mère, par le procédé de PASTEUR pour donner la rage à ces animaux, de doses fortes de 0,1 à 0,01. Ils ont succombé dans le temps habituel avec la symptomatologie accoutumée.

Des doses inférieures à la dose léthale la plus faible ont ensuite été administrées; 0,0001 cc. n'a provoqué qu'une élévation passagère de la température; à 0,0002 il y eut des contractures dans les muscles du



cou, l'œil était dévié notablement en arrière et en dehors, la troisième paupière relâchée, l'iris dilaté moyennement. Pas de symptômes de parésie. Le lendemain et jours suivants, l'animal a présenté des symptômes d'excitation cérébrale intense, il jette des cris, grince des dents, trépigne et s'agite avec rage quand on le saisit, etc. La température dépasse 40°. Cette situation a duré cinq jours, puis tout est revenu à l'état normal.

Deux autres lapins, inoculés sous la dure-mère avec 0,0002 et 0,0001 cc., n'ont eu que de la fièvre, de l'amaigrissement.

F. Injection dans la chambre antérieure et instillation dans l'œil.

Chez trois forts lapins nous avons introduit dans la chambre antérieure d'un des yeux, à droite, après sclérotomie et évacuation de l'humeur aqueuse, respectivement 0,1 cc., 0,05 cc. et 0,01 cc. de macéré. Ils sont morts en 18 à 24 heures tous les trois et ils ont présenté les symptômes de parésie progressive habituelle. Il n'y a eu aucun phénomène local prononcé du côté de l'œil. Au bout de deux à trois jours l'humeur vitrée était redevenue claire.

La dilatation des pupilles n'a pas été exceptionnellement considérable et elle n'est pas survenue plus tôt que chez les animaux inoculés par la voie habituelle. Enfin, les deux iris ont été également parésiés.

On peut donc admettre que le principe actif du jambon n'agit pas directement sur les muscles de l'iris et ne manifeste pas son action mydriatique par une irritation périphérique; il diffère radicalement des *poisons tropiniques à ce point de vue.*

Des instillations d'ésérine dans les premiers jours, quand la mydriase est très prononcée, amènent une contraction de l'iris pendant quelques heures chez les chats, comme on le verra plus loin à propos d'expériences faites avec la toxine botulinique.

Chez deux lapins, tenus dans l'immobilité sur le chevalet, plusieurs gouttes de macéré concentré ont été instillées dans un des yeux de deux en deux heures pendant toute une journée. Non seulement, on n'a observé aucune apparence de dilatation pupillaire, mais les animaux n'ont pas été malades. D'où nous pouvons conclure que le macéré est sans action par la muqueuse conjonctivale ou qu'il ne s'y absorbe guère.

Une expérience identique a été faite chez un chat avec des résultats également nuls.

Nous reviendrons, dans la III[e] Partie de ce travail, sur des essais analogues faits avec une solution très concentrée de toxine botulinique.



III. Expériences avec des milieux stérilisés dans lesquels on a introduit une parcelle de jambon, du macéré, etc.

Notre but, en instituant ces expériences, était, comme nous l'avons dit plus haut, de compléter certains essais pour lesquels la quantité nécessaire de matière première nous faisait défaut. En même temps nous nous proposions de répondre à la question de savoir s'il était possible de communiquer à des produits alimentaires normaux les propriétés pernicieuses du jambon d'Ellezelles.

Pour avoir quelque chance de réussir à transmettre à des aliments sains les altérations spéciales du produit incriminé, il fallait se placer dans des conditions aussi rapprochées que possible de celles où le jambon s'est trouvé au cours des modifications qu'il a subies.

Quoique ces conditions nous fussent imparfaitement connues, nous pouvions soupçonner celles qui ont probablement le plus favorisé le développement des micro-organismes auxquels cette viande devait son altération spéciale.

Nous avons donc été amené à instituer des cultures mixtes, nécessairement impures, dans lesquelles les microbes du macéré pouvaient se multiplier côte à côte.

Dans des produits préalablement stérilisés et se rapprochant de la composition du jambon, nous avons introduit une parcelle de l'aliment suspect ou 0,1 cc. de macéré. Ces milieux ont été placés à des températures variées à 20° et à 35°; les uns réalisaient des conditions d'anaérobiose plus ou moins parfaites, les autres se rapprochaient de la vie au contact de l'air libre et servaient de contrôles.

Pour évaluer le degré d'activité de ces milieux, nous avons cherché la dose minima tuant le lapin en 24 heures après injection hypodermique d'un macéré de viande au cinquième.

De plus, nous nous sommes assuré de leur action spécifique chez les diverses espèces animales, le chat principalement, et avons établi la parfaite analogie des symptômes qu'ils provoquent avec ceux produits par le macéré lui-même.

Enfin, par des cultures aérobies et anaérobies la présence dans les divers milieux des microbes caractéristiques du jambon a été démontrée.

Les résultats obtenus à l'aide de ces substances alimentaires artificiellement préparées sont indiqués dans le tableau d'ensemble ci-après. (Voir : *Tableau V.*)

TABLEAU V.

MILIEUX	CONDITIONS EXTÉRIEURES	MODE D'INOCULAT.	DATE DE L'INOC.	DATE DE L'ESSAI	CARACTÈRES EXT. DU MILIEU	PROPRIÈTES PATHOGÈNES
I. Bouillon	Air libre	Fragment de jambon	6 janv.	6 févr.	Trouble général, pellicule plissée à la surface	*Inj. sous-cut.* { 1cc. Lap. 103 : — (*) / 5cc. Lap. 104 : —
II. Bouillon	Sous huile	Id.	Id.	Id.	Trouble	*Inj. sous-cut.* { 1 cc. Lap. 105 : — / 5 cc. Lap. 106 : —
III. Jambon crû	Air libre	Macéré	Id.	Id.	Odeur putride	Inactif.
IV. Jambon crû	Dans saum. à 10 %	Macéré	Id.	Id.	Odeur faible, rance	Inactif.
V. Viande de porc hachée et bouillie	Air libre, sans graisse	Id.	Id.	25 janr	Odeur putride	A servi à des exp. d'ingestion et d'inoculation sous cutanée. Inactif par voie gastrique. Tue par voie sous-cut. à haute dose avec symptômes différents de ceux produits par le macéré.
VI. Id.	Sous graisse	Id.	Id.	Id.	Odeur rance beaucoup de gaz	A servi aux expériences relatées ci-après et a été trouvé très actif.
VII. Viande de porc hachée et addition. de glyc.	Air libre	Macéré à 70°	14 mai	21 juin	Pas d'odeur spéciale, gaz	Peu actif. *Inj. sous-cut* { 0,1 cc. Lap. 301 : — / 1cc. Lap. 302 : +
VIII. Id.	Sous graisse	Id.	Id.	Id.	Odeur rance, gaz	Très actif. *Inj. sous-cut.* { 0,01. Lap. 363 + / 0,001. Lap. 804 +
IX. Id.	Sous graisse avec passage d'hydrogène	Id.	Id.	Id.	Odeur rance, gaz abondants	Très actif. *Inj. sous-cut.* { 0,01 Lap. 308 + / 0,001 Lap. 309 + / 0,0005 Lap. 310 +

(*) Le signe — indique : la survie, + : la mort en 24 à 48 h. avec symptômes caractéristiques.

On voit que *les milieux aérobies et même ceux d'où l'oxygène n'était pas complètement exclu se sont montrés sans action ou tout au moins privés d'un pouvoir pathogène comparable à celui du macéré de viande.* (Milieux I, II, III, IV, V.) *D'autres, au contraire, dans lesquels la vie à l'abri de l'air était assurée, ont présenté une activité qui les rendait plus redoutables encore que le jambon et le macéré mêmes.* (Milieux VIII et IX.)

L'un de ces derniers milieux, *viande de porc sous graisse*, N° IX, a servi presqu'exclusivement à compléter les expériences d'ingestion; nous résumons ici les résultats principaux des expériences pour lesquelles il a servi.

A. Ingestion.

1. Deux lapins (nos 107 et 113) ont mangé gros comme une noisette de viande. L'un est mort au bout de trois jours avec des lésions carac-

téristiques et des altérations des parois stomacales très marquées; l'autre a succombé après cinq jours dans les mêmes conditions. Tous deux ont eu de la dilatation pupillaire extrême, de la parésie générale, etc.

2. Quatre cobayes (nos 21, 22, 24, 26) ont mangé un morceau de pain sur lequel on a versé un centimètre cube du jus de la viande. Trois ont succombé en 18 heures, le quatrième en 36 heures. Lésions intestinales prononcées; du côté de l'estomac, hyperémie et ramollissement de ses parois.

3. Un chat (no 10) a mangé en une fois, sans répugnance, 150 gr. de viande qu'il a vomi peu de temps après. Le lendemain, il a encore eu des vomissements, pas de diarrhée; il a mangé la même portion vers le soir. Cet animal n'a présenté pour toute indisposition qu'un peu de larmoiement et de la dilatation modérée des pupilles. Il a continué à boire et à manger et, en une huitaine de jours, il était revenu à son poids et à son état normal.

Un deuxième chat (no 11) a consommé le double environ. Cet animal, plus jeune et plus délicat, a été assez sérieusement pris. Il a été triste, mou et par la suite a manqué d'appétit. Les muqueuses buccales étaient sèches, les pupilles larges, paresseuses. Il était rétabli après une quinzaine de jours.

Le troisième (no 12), de forte taille, a mangé deux fois environ 200 grammes en 48 h. Il n'a pas vomi, mais a été pris d'une forte *diarrhée*, l'iris a été dilaté et a perdu sa contractibilité, la voix est devenue absolument nulle; vers le cinquième jour il y a un peu de bave s'écoulant du museau et la langue a fait saillie de temps en temps. Le prolapsus lingual intermittent, incomplet, l'hypersécrétion buccale, la mydriase ont persisté pendant trois à quatre jours. L'animal n'a pas cessé de se nourrir et s'est remis parfaitement.

4. Trois grands rats blancs, très vieux ont mangé à satiété de la viande en question. Ensemble, ils en ont consommé plus de 300 gr. en trois jours. Aucun de ces animaux n'est devenu malade.

5. Deux poules ont eu à manger pendant une huitaine de jours du pain mélangé avec 200 grammes de viande. Elles n'ont rien paru ressentir.

6. Deux pigeons ayant eu la même pâtée sont également restés indemnes.



7. Un petit chien noir (nº 6) a mangé environ 250 gr. de viande mélangée avec du pain et du lait en deux jours; il a vomi plusieurs fois, a remangé les matières vomies et n'a pas paru indisposé.

Un autre animal (nº 7), plus fort et plus âgé, a fait un repas identique; en une fois il a mangé sa portion de 250 gr. Il n'a pas été malade et n'a eu ni vomissements, ni diarrhée.

B. Inoculation sous-cutanée.

L'action du produit inoculé avec le macéré a été très manifeste par la voie sous-cutanée.

1. Quatre lapins, inoculés successivement avec 0,05, 0,01, 0,005 et 0,001 cc. de jus de viande par kilogr. ont succombé en 18 à 24 h. avec des symptômes de parésie très caractérisés.

Deux autres n'ont reçu que 0,0001 et 0,0005 cc. Ils sont morts tous les deux au bout de 33 et 37 heures avec les manifestations habituelles.

Des doses de 0,0001 *cc. ont encore déterminé des phénomènes parétiques très manifestes chez deux lapins sur quatre.* Ces animaux ont succombé le quatrième et le sixième jour. Les deux autres ont survécu.

2. Le jus exprimé de la viande a été administré à deux chiens (nos 8 et 9). L'un a reçu, en injection hypodermique, 5 cc.; il a eu de la fièvre, un abcès gros comme un œuf de pigeon et s'est parfaitement guéri sans avoir présenté aucun symptôme particulier. L'autre a eu 10 cc. Son abcès très étendu a fini par se cicatriser. Aucune manifestation caractéristique.

3. Un chat reçoit sous la peau 5 cc. de jus de viande. Le lendemain il est un peu mou, il n'a pas d'appétit; localement il y a de l'empâtement. Les jours suivants même état; dilatation des pupilles marquée et aphonie. Le quatrième jour, ***il y a du prolapsus de la langue prononcé, persistant, un peu de bave, ni selles, ni urines depuis le début.*** L'animal meurt le soir. Lésions ordinaires à l'autopsie.

4. Deux pigeons inoculés avec 0,5 cc. de jus de viande ont présenté du ptosis, de la parésie des muscles des ailes, des vomissements verdâtres abondants et sont morts en 48 heures.



TABLEAU VI.

Nº D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	POIDS	QUANTITÉ DE PRODUIT INGÉRÉ	DATE DE L'INGESTION	DATE DE LA MORT	OBSERVATIONS
107	Lapin	2050	10 gr. environ	24 janvier	27 janvier	Lésions gastriques très marquées : nécrose de la muqueuse. Vessie colossale.
113	»	2650	»	Id.	1 février	
21	Cobaye		1 cc. jus.	Id.	25 janvier	Lésions graves des parois stomacales : les tuniques sont extrêmement fragiles. Larges plaques blanc opaque. Hyperémie marquée de tous les organes.
22	»		»	Id.	26 »	
24	»		»	26 janvier	27 »	
26	»	440	»	27 janvier	29 »	
10	Chat	1415	250 gr. viande	25-27 janvier	—	Troubles passagers : vomissement, diarrhée, coryza, etc. (Voir texte, p. 310.)
					—	
11	»	1120	350 gr. »	Id.	—	
12	»	2120	200 gr. »	Id	—	
15	Rat		300 gr. viande en 3 jours	Id.	—	Aucune manifestation morbide.
16	»				—	
17	»					
	Poule		200 gr.	Id.	—	Aucun dérangement.
	»		200 gr.	Id.	—	
	Pigeon		50 gr.	Id.	—	
4	»		50 gr.	Id.	—	
6	Chien		250 gr.	25 janvier	—	A vomi un peu.
7	»		250 gr.	Id.	—	Pas de vomissements.

IV. Réceptivité des diverses espèces animales et effets produits par les différentes voies d'administration.

Les phénomènes morbides déterminés par le macéré du jambon ont varié plus ou moins d'après l'espèce animale et la voie d'introduction dans l'économie, comme on l'a pu voir par l'exposé symptomatologique qui précède.

Il ne sera pas inutile de résumer encore dans leur ensemble les résultats auxquels nous sommes parvenu.

1. Parmi les espèces habituelles que l'on peut considérer comme réfractaires par toutes les voies ou comme offrant, tout au moins, le

plus haut degré de résistance, il faut ranger en première ligne les *chiens* et les *poules*.

Ces animaux ingèrent des quantités colossales de viande, ayant des propriétés nuisibles aussi développées que celles du jambon lui-même pour les espèces réceptives, sans être sérieusement incommodés. Par la voie sous-cutanée et intra-veineuse on peut introduire dans l'organisme des chiens des doses énormes de macéré allant jusqu'à 20 cc. par kilogr. sans les tuer. Ils réagissent, cependant, par un état fébrile plus ou moins prononcé, de l'induration inflammatoire locale et des suppurations souvent très étendues.

Les *grenouilles* sont totalement insensibles; elles n'ont présenté aucune apparence de réaction locale ou générale.

2 Les *pigeons* et les *rats blancs* sont peu réceptifs. En ingestion, le jambon en nature et le macéré restent sans action. Administrées par la voie sous-cutanée, des doses relativement considérables de 1 à 2 cc. de macéré provoquent des phénomènes rapidement mortels.

3. Le *chat* se montre doué d'une résistance remarquable quand on lui fait ingérer les produits en question : macéré, viande de porc, etc. Il peut en manger des quantités considérables sans devenir gravement malade; il se tire d'affaire par quelques vomissements, de la diarrhée, un peu de mydriase et d'autres manifestations nerveuses passagères.

Après inoculation sous la peau, le macéré, à des doses qui ne sont pas excessives, 1 à 0,5 cc. par kilogr., détermine la mort à coup sûr. La réceptivité de cette espèce animale, si peu sensible en général aux effets de nombreux poisons, est donc bien différente d'après la voie d'administration.

4. Les *souris blanches*, les *lapins* et les *cobayes* sont, parmi toutes les espèces essayées, les plus réceptifs. — Par la voie hypodermique, ils sont tués par des doses de macéré tellement minuscules qu'on est en droit de comparer son activité avec celle des produits de culture des microbes qui fabriquent les toxines les plus puissantes, le bacille tétanique, par exemple.

La sensibilté de ces trois espèces n'est cependant pas tout à fait égale *Le lapin paraît plus sensible que le cobaye et la souris plus que le lapin.*

D'autre part, le jambon ou son macéré, ingérés par ces animaux, déterminent fréquemment des accidents mortels. Mais leur réceptivité par la voie gastrique est toujours beaucoup moindre. Il faut des doses relativement considérables, cent fois plus fortes que les doses mortelles



par la voie sous-cutanée, chez les cobayes. Les souris meurent après l'administration interne de doses minimes. Les lapins échappent parfois à l'ingestion de fortes doses. De toute façon l'administration par les voies naturelles a donné des résultats moins sûrs que par les autres voies.

5. Les *singes*, sur lesquels nous avons opéré, ont été trop peu nombreux pour que nous puissions nous rendre compte de leur réceptivité.

Deux cc. de macéré, introduits dans l'estomac, ont provoqué la mort en 48 heures d'un animal pesant près de trois kilogr., ce qui indique, tout au moins, une sensibilité notablement supérieure à celle des lapins qui ont supporté jusque 20 cc. par kilogr. Les expériences, faites par la suite avec des produits de culture et la toxine pure isolée par Brieger, prouvent que ces animaux sont probablement les plus impressionnables. *Nous en avons vu succomber plusieurs avec des manifestations aiguës qui n'avaient avalé que* 0,1 *à* 0,05 *cc. d'une culture filtrée ajoutée à du lait.*

Leur réceptivité, par la voie sous-cutanée, est au moins comparable à celle des lapins.

V. Dose léthale minima. — Durée des phénomènes morbides, de la période latente, etc. d'après la dose.

La détermination de la dose la plus petite, qui tue sûrement dans un laps de temps assez court, n'a pas seulement un intérêt général. Elle peut nous éclairer sur la nature même du principe actif contenu dans le jambon d'Ellezelles et nous amener à admettre, à priori, que ses propriétés morbifiques dépendent d'une substance à toxicité fixe et non d'une matière virulente agissant à toutes doses.

En s'adressant à des animaux de même race, peu différents d'âge et soumis au même régime, on constate que la dose la moins élevée de macéré nécessaire pour tuer un animal de poids donné ne varie guère pour une même espèce : lapin, cobaye ou souris.

Les différences dans la résistance individuelle se traduisent par la durée plus ou moins longue des phénomènes morbides aboutissant à la mort, mais généralement elles sont peu marquées.

Les doses ont toujours été calculées par kilogr. de poids d'animal. Elles ne sont exactes que pour une voie d'introduction déterminée, la voie hypodermique, et pour un même produit, un macéré fraîchement préparé au cinquième.

1. La dose léthale minima chez le lapin peut être fixée de *un* à *deux milligr.*, c'est-à-dire que cette quantité inoculée sous la peau tue sûrement un lapin d'un kilogramme en vingt-quatre à trente-six heures au plus tard.

Chez le cobaye, cette même dose permet généralement une survie de quatre à six jours. La dose minimale qui tue en vingt-quatre heures varie entre *cinq* à *dix milligr.*

Toutes les souris inoculées avec une dose minimale d'un milligr. d'une solution au centième du macéré ont péri en 24 heures. En admettant un poids moyen de 20 gr., la dose mortelle serait donc d'un *demi-milligr.* par kilogramme de souris adulte. Mais trois autres souris ont succombé à peu près dans le même temps à des doses encore moindres, d'un cinquième à un dixième de milligr. de macéré dilué au centième.

Des doses vraiment impondérables de macéré suffisent donc pour donner la mort en 24 heures à ces petits animaux.

2. Aux doses très faibles de *un cinquième* à *un dixième de milligr.*, la mort est incertaine chez les lapins et les cobayes et n'arrive que du troisième au cinquième jour. La plupart des animaux inoculés survivent ou même ne deviennent pas malades en apparence. Quelques-uns ont succombé tardivement, le plus souvent par cachexie. Le retard dans l'apparition des manifestations après l'administration de ces doses minimes est généralement de 12 à 24 heures. Quelquefois les premiers symptômes parétiques, la bave, etc., ne surviennent que trois ou quatre jours après l'inoculation, parfois plus tard encore et précèdent la mort de quelques heures.

3. A partir de *dix milligr.* à *cinq centigr.*, l'action mortelle chez ces mêmes espèces animales se manifeste, au contraire, avec la plus grande rapidité. La mort est fatale en 18 à 24 heures. La période d'incubation est encore assez prolongée et dépasse souvent dix à dix-huit heures.

4. Les doses massives de *dix centigr.* et au-delà provoquent des manifestations suraigues dont la durée est quelquefois d'un quart d'heure à une demi-heure. Malgré ces doses excessives, il existe une période latente se prolongeant six à douze heures.

5. Il résulte encore d'essais nombreux, faits en vue d'établir la dose léthale minima, que les *effets de l'introduction dans l'économie des principes nuisibles du jambon sont toujours tardifs* quelle que soit la voie d'administration, les troubles n'apparaissant guère plus tôt après injection dans le courant sanguin, sous la peau ou même sous la dure-mère, qu'après absorption par la voie gastrique.



6. Enfin, il existe un rapport manifeste entre l'intensité, la durée des phénomènes provoqués par les inoculations de macéré et les doses administrées.

Des doses inférieures à la dose minima provoquent chez le lapin, le cobaye, la souris des troubles peu caractéristiques, du marasme et la mort tardive. Le plus souvent même elles paraissent sans action. Les doses faibles tuent en 48 heures, parfois en 3 à 4 jours seulement. A dose forte, les animaux succombent en 12 à 18 heures; aux doses moyennes en 24 à 36 heures.

Cette proportionalité entre les effets obtenus et la dose devient surtout apparente quand on s'adresse à des animaux plus résistants, le chat par exemple. 5 cc. par kilogramme en moyenne tuent en 36 à 48 heures avec des phénomènes suraigus. Les doses faibles de 1 cc. par kilogr. permettent une survie de 8 à 10 jours habituellement. Des doses minimes de 0,5 ne provoquent la mort qu'après des semaines.

Ces faits, qui ont été amplement confirmés par les expériences instituées à l'aide de cultures, donnent à croire que le macéré doit son action à une substance toxique dissoute qui y préexistait.

VI. Les accidents, déterminés par le jambon, sont-ils dus à un poison préformé?

Une question hautement intéressante est celle de savoir de quelle nature sont les accidents d'Ellezelles et les phénomènes pathologiques provoqués chez les animaux par le macéré du jambon qui a causé ces accidents.

S'agit-il d'un *empoisonnement proprement dit*, comme on l'a admis jusqu'ici presque sans discussion pour diverses formes d'accidents alimentaires, ou d'une *maladie infectieuse* dans le sens actuel du mot (1)?

Les raisons, qui pourraient être invoquées à priori en faveur de l'hypothèse d'une intoxication pure, sont moins plausibles qu'on se le figure généralement.

Si l'on connaissait un exemple bien avéré de phénomènes caractéristiques de botulisme qui se seraient produits peu de temps, une demi-heure, par exemple, après le repas, la question serait définitivement tranchée par l'observation clinique. Mais aucun fait de ce genre n'a été

(1) Il y a infection chaque fois que des troubles morbides résultent du fait de la multiplication d'un micro-organisme dans les milieux vivants, les voies digestives. les tissus, le sang, etc.



publié jusqu'ici, croyons-nous. Lorsque des troubles ont éclaté plus ou moins brusquement, ils consistaient en manifestations gastro-intestinales trahissant l'action locale des aliments. Dans le plus grand nombre des cas, les premiers symptômes de dérangement gastrique ont été précédés d'une période d'incubation d'assez longue durée. Quant aux phénomènes botuliniques proprement dits, la dysphagie, les troubles visuels, etc., ils sont toujours apparus tardivement au plus tôt douze à vingt-quatre heures après le repas, parfois cinq jours plus tard, comme plusieurs observateurs l'ont constaté.

A moins d'admettre que le poison s'absorbe avec une grande lenteur, contrairement à ce qui sera démontré plus loin, ces faits sembleraient plutôt indiquer l'absence d'un principe toxique préformé dans les aliments. Aussi les cliniciens, frappés de l'existence constante d'un retard dans l'apparition des symptômes caractéristiques, attribuent-ils les accidents, pour la plus grande part, à des produits toxiques résultant d'une fermentation putride des matières alimentaires qui se poursuivrait dans le tube intestinal (1).

Cette hypothèse ne constitue pourtant qu'une vue de l'esprit. Pour le démontrer il suffit de faire remarquer qu'une période d'incubation de longue durée peut parfaitement s'observer alors même que le poison serait ingéré tout formé et en quantité suffisante avec les aliments.

On sait, en effet, que les toxines microbiennes connues jusqu'ici, de même que d'autres poisons d'origine végétale et animale qui s'en rapprochent, ne manifestent leur action que six à douze heures au plus tôt après leur absorption par la voie digestive ou le courant sanguin (2).

Il est donc fort difficile, en s'appuyant sur les seules données de la clinique, de décider si le botulisme est un véritable empoisonnement, dû à des matières animales altérées par des saprophytes toxicogènes incapables de se reproduire au sein des milieux vivants, ou s'il constitue une toxi-infection résultant en majeure partie d'un développement de microbes pathogènes dans les voies digestives et peut-être même dans les organes internes. L'expérimentation est seule en mesure de fournir

(1) Cf. BOUCHARD : *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, p. 162.

(2) On pourrait encore invoquer en faveur de l'intoxication d'emblée l'absence de microbes dans les organes. Mais cet argument est sans valeur puisqu'il existe des maladies infectieuses où les microbes abondent dans l'intestin sans apparaître dans le sang, les tissus, etc. — D'autre part, il n'y a rien à conclure non plus de l'absence de micro-organismes dans les aliments suspects, les poissons salés, notamment, car les méthodes, dont on s'est servi pour les y rechercher, ont été bien insuffisantes jusqu'ici et consistaient uniquement en cultures aérobies.



à la théorie actuelle de l'intoxication pure la sanction qui lui a fait défaut jusqu'ici.

Pour distinguer une *intoxication exogène* par des substances préexistantes dans un produit d'inoculation, d'une *intoxication endogène* ou d'une *infection*, on recourait jadis au schéma tracé par KOCH (1). Il y avait intoxication d'emblée lorsque les troubles apparaissaient très peu de temps après l'introduction des matières suspectes dans l'économie ; — quand la gravité des manifestations était en rapport avec la quantité du produit inoculé ; — qu'il fallait pour les provoquer recourir à des doses pondérables et, enfin — lorsqu'on pouvait transmettre en série la maladie expérimentale.

Il est à peine besoin de faire remarquer que ces critériums seraient souvent mis en défaut si on les appliquait aujourd'hui avec la même rigueur qu'à l'époque où KOCH en tirait parti pour ses recherches sur les affections consécutives au traumatisme.

Il existe bien des maladies toxiques, dont les manifestations ne se produisent que tardivement, et bien des infections parfaitement caractérisées, dont la gravité est directement proportionnelle au nombre même des microbes ayant eu accès dans l'économie et qui ne se déclarent qu'à dose parfaitement pondérable.

Quant à la transmissibilité d'animal à animal, elle constitue un critérium de l'infectiosité dont la valeur est loin d'être absolue. En effet, certains organismes pathogènes, déposés dans les tissus, ne s'y développent qu'à la faveur de conditions locales et générales qui leur permettent de surmonter les obstacles opposés à leur multiplication par l'économie vivante. Dans les conditions naturelles, celles où l'homme et les animaux sont exposés à s'infecter, il peut exister des circonstances que l'expérimentation ne sait pas réaliser à coup sûr.

Quoi qu'il soit, de nombreuses observations tendent à prouver que les phénomènes pathologiques provoqués par le jambon sont bien d'origine toxique et qu'il ne se forme guère de poison dans les organes ou dans les voies digestives.

Action du macéré filtré sur porcelaine. — Mais, avant de les exposer ici, une question préalable importante doit être résolue, celle de savoir *si le jambon ou le macéré contenaient des substances toxiques en quantité suffisante pour expliquer les effets produits par les doses les plus minimes.*

---

(1) *Untersuchungen über die Ætiologie der Wundinfectionskrankheiten,* 1878.



TABLEAU VI.

SOURIS. — Injection hypodermique.

DOSE EN CC.	Macéré non filtré		Macéré filtré	
	Nos d'ordre	DURÉE DE SURVIE	Nos d'ordre	DURÉE DE SURVIE
0.01	24	18 heures	28	18 heures
0.001	25	18 »	29	18 »
0 0001	26	24 »	30	28 »
0.0001	27	24 »	31	32 »

LAPINS. — Injection hypodermique.

	Essais du 18 janvier.				*Essais du 1 février.*			
0.1	86	18 heures	70	18 heures	63	18 heures	46	18 heures
0.1			71	18 »				
0.05	73	18 »	72	18 »	69	28 »	48	30 »
0.05	87	20 »	75	19 »				
0.01	81	24 »	63	30 »		56 »	106	53 »
0.01	74	22 »	64	24 »	68			
0.005	76	36 » (?)	69	39 »	105	78 »	155	56 »
0.005	77	48 »	80	44 »	102	50 »	156	72 »
0.001	79	40 »	81	48 »	157	54 »	162	60 »
0.001	85	56 »	82	49 »	158	72 »	163	64 »
0.0005	78	72 »	83	102 »	159	6 jours	164	84 »
0.0005	90	78 »	84	90 »	160	7 »		
0.0005			86	96 »			165	11 jours

COBAYES. — Injection hypodermique.

0.1	40	18 heures	45	18 heures
0.05	41	18 »	46	18 »
0.01	42	36 »	47	30 »
0.001	43	72 »	48	72 »
0.005	44	5 jours	49	10 jours

CHATS. — Injection hypodermique.

2	18	3 jours	20	3 jours
5	19	8 »	21	7 »

COBAYES. — Ingestion.

5	50	32 heures	54	30 heures
5	51	48 »	55	36 »
2	52	46 »	56	49 »
1	53	4 jours	57	3 jours

SOURIS. — Ingestion.

0.5	32	18 heures	36	18 heures
[illegible]	33	26 »	37	28 »
[illegible]	34	3 jours	38	—
	35	4 »	39	3 jours

La filtration sur porcelaine permet aisément de résoudre cette question. Elle nous a fourni un produit qui peut être introduit en grande quantité dans les milieux de culture sans altérer leur stérilité. *Or, ce liquide filtré et ainsi débarrassé de ses micro-organismes agit sur les souris, les lapins, les cobayes et les chats aux mêmes doses que le macéré non filtré. Il provoque des troubles identiques, parfaitement caractérisés chez les chats (n° 18, 19, 20, 21), et on observe le même retard dans l'apparition des phénomènes morbides, dont la durée et l'évolution correspondent d'ailleurs en tout à ceux déterminés par le jambon ou le macéré primitif.*

Les expériences, instituées parallèlement et résumées dans le tableau VI, ont été des plus démonstratives.

Nous pouvons ajouter que les lésions macroscopiques et microscopiques n'ont offert aucune différence méritant d'être signalée dans les deux séries d'essais. Le macéré sans microbes, administré sur du pain, provoque des altérations des parois de l'estomac et de l'intestin analogues à celles produites par le macéré dans lequel ils fourmillaient.

Il n'est pas douteux, dès lors, que les accidents produits chez les animaux, de même que ceux survenus à Ellezelles, ont pu consister uniquement en une intoxication déterminée par un poison préexistant dans le jambon et développé sous l'influence de micro-organismes saprophytes venus de l'extérieur.

Quantité de matière toxique contenue dans la dose léthale minima. — Nous avons essayé d'évaluer plus ou moins approximativement la quantité de poison que renfermait le jambon et qui est nécessaire pour tuer un animal d'espèce et poids donnés ?

Cette quantité, naturellement, ne peut guère être établie avec exactitude. Le degré de concentration des divers extraits aqueux préparés, en effet, a dû varier et le jambon est loin d'avoir cédé la totalité de ses principes actifs par une macération plus ou moins prolongée dans l'eau.

L'expérience suivante montre péremptoirement qu'il en est bien ainsi. Après avoir été épuisée une première fois et avoir fourni un macéré filtré tuant les lapins à la dose minimale de 0,001 cc., la viande est reprise avec le même volume d'eau, 5 parties pour une de viande. Ce deuxième extrait filtré provoque encore des phénomènes mortels mais à dose cinq à dix fois supérieure à celle du premier macéré. Une troisième extraction fournit un liquide ne produisant des accidents caractéristiques qu'aux doses considérables de 0,1 à 0,5 cc. Enfin, une bouillie très fine obtenue en broyant la viande avec son poids d'eau,

a été filtrée sur porcelaine; elle peut être injectée en quantité énorme de 5 à 10 cc. sans causer aucun accident.

TABLEAU VII.

Macéré n° I.

DOSE EN CC.	Nos D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	DURÉE DE LA SURVIE	OBSERVATIONS
0,001	264	Lapin	24 heures.	
0,001	265	»	22 »	
		Macéré n° II.		
0,001	270	»	—	N'a pas perdu en poids.
0,005	271	»	4 jours.	
0,005	272	»	3 »	
0,012	273	»	28 heures.	
0,01	274	»	30 »	
0,05	285	»	24 »	
		Macéré n° III.		
0,01	302	»	2 semaines.	Mort dans le marasme.
0,01	303	»	3 semaines.	» »
0 05	304	»	»	» »
0,05	305	»	8 jours.	
0,1	306	»	36 heures.	Phénomènes caractéristiques.
0,1	307	»	36 »	» »
0,5	308	»	48 »	» »
0,5	309	»	—	
		Macéré n° IV.		
0,5	400	»	—	N'a pas perdu en poids.
1	401	»	—	» »
2	402	»	—	» »
3	403	»	—	» »
10	404	»	—	» »

Quelle serait approximativement la quantité de matière active contenue dans une dose minima de macéré filtré qui tue sûrement les lapins en 24 heures, par exemple?

Qn peut s'en faire une idée par les constatations suivantes : 100 cc. de macéré filtré, après évaporation à siccité et incinération du

résidu jusqu'à ce qu'il soit devenu bien blanc, laissent un poids de cendres de 0.163 gr. Le résidu avant calcination était de 0.212. Donc, les matières organiques, parmi lesquelles la toxine est représentée, ont pu peser tout au plus 0,049 gr., soit environ 50 mgr. pour 100 cc. de macéré.

Or, ces 50 mgr. de matières organiques donnés en injection sous-cutanée suffiraient pour tuer rapidement cent mille kilogr. de lapin. — La même quantité serait mortelle pour quinze cents êtres humains environ du poids de 70 kgr., dans le cas où l'homme présenterait la même sensibilité pour le poison introduit sous la peau. *La dose mortelle par voie hypodermique serait donc, d'après ce petit calcul,* D'UN TRENTIÈME DE MILLIGRAMME *seulement pour un adulte de* 70 *kilogrammes!*

Nous étions bien en droit d'affirmer que le jambon d'Ellezelles contenait un poison des plus actifs, comparable seulement aux toxines microbiennes les plus puissantes. D'après Brieger (1), la toxine tétanique obtenue dans un état de pureté assez grande tuerait un adulte de 70 kilogr. à la dose de 0,23 mgr.

Puisque le macéré du jambon est doué d'une toxité vraiment extraordinaire, il peut paraître assez inutile de recourir à l'hypothèse d'une formation nouvelle de poison dans l'organisme pour expliquer les phénomènes pathologiques observés chez l'homme et chez les animaux.

La part qu'il faut faire à l'intervention des microbes et à l'intoxication consécutive à leur pullulation mérite cependant d'être recherchée. Elle offre un intérêt réel non seulement au point de vue théorique, mais encore pratique. Il importe beaucoup, pour la prophylaxie et le traitement du botulisme, de savoir si on a affaire à un empoisonnement proprement dit par des aliments avariés ou à des accidents infectieux et transmissibles.

Il fallait donc se rendre compte par l'expérience de l'absence de toute production du poison spécifique au sein de l'économie, dans le sang, les organes, les voies digestives. Des preuves indirectes et directes ont mis ce fait au-dessus de toute contestation.

Nous résumons d'abord quelques observations qui rendent déjà très improbable l'intoxication endogène.

1. Le sang d'un lapin, inoculé avec 0.001 cc. de macéré, est puisé dans l'oreillette gauche immédiatement après la mort et injecté dans le péritoine à deux lapins aux fortes doses de 15 et 20 cc. Ces deux animaux n'ont pas été indisposés.

(1) *Untersuchungen über das Tetanusgift*; Zeitschr. für Hyg., vol. XV, p. 1, 1893.



Du sang d'un pigeon, ayant succombé à une inoculation de 0,5 cc. du même macéré sous la peau, est injecté à deux cobayes (2 cc. et 5 cc.) et à deux souris (0,5 et 1 cc.). — Aucun résultat.

Chez un lapin mourant, qui avait reçu 0,1 cc. par voie hypodermique, on puise la plus grande quantité possible de sang dans le cœur. Deux lapins sont inoculés avec 15 cc. et 10 cc. de ce sang sous la peau. Deux cobayes avec 5 cc. chacun. — Résultat nul.

Le chat n° 7, malade depuis 2 jours, a fourni du sang qui a été injecté à deux lapins (5 cc.), à deux cobayes (5 cc.) et à deux souris (1 cc. et 0,5 cc.). Tous ces animaux ont survécu (1). (Voir : *Tableau VIII*).

TABLEAU VIII.

DOSE EN CC.	N° D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	RÉSULTAT DE L'INOCULAT.	OBSERVATIONS
Sang du lapin n° 79, inoc. avec 0,001 cc. de macéré le 18 janv., mort le 19 janv.				
15	250	Lapin	—	
20	251	»	—	
Sang du pigeon n° 4, inoc. avec 0,5 cc. de macéré le 14 janv., mort le 17 janv.				
2	262	Cobaye	—	
5	263	»	—	
0,5	254	Souris	—	
1	255	»	—	
Sang du lapin n° 86, inoc. avec 0,1 cc. de macéré le 18 janv., mort le 19 janv.				
15	252	Lapin	—	
10	253	»	?	Mort après 4 semaines (accident).
5	268	Cobaye	—	
5	269	»	—	
Sang du chat n° 7, inoculé avec 2,5 cc. de macéré le 10 janv., mort le 12 janv.				
5	376	Lapin	—	
5	277	»	—	
5	265	Cobaye	—	
5	266	»	—	
0,5	69	Souris	—	
1	61	»	—	

(1) Nous examinerons dans la IIIe partie la question de savoir si le principe toxique ne fait pas défaut dans le sang parce qu'il est fixé par les organes au fur et à mesure de sa formation.

2. Certaines toxines s'éliminent par les *urines*. S'il en est de même pour le poison du jambon, ce liquide recueilli chez les animaux présentant de la rétention depuis plusieurs jours, devait contenir, à l'état de concentration plus ou moins grande, les substances toxiques formées au cours de la maladie.

Les urines du chat n° 3, dont la vessie était très dilatée à l'autopsie, ont été administrées par voie hypodermique à deux lapins (5 cc. et 10 cc.). Ces animaux n'ont présenté aucune manifestation caractéristique et se sont remis promptement.

TABLEAU IX.

Urines du Chat n° 3, inoc. avec 2,5 *cc. de macéré le* 10 *janv. mort le* 17 *janv.*

DOSE EN CC.	N° D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	RÉSULTAT DE L'INOCULAT.	OBSERVATIONS
5	278	Lapin	—	
10	278	»	—	

Urines du Lapin n° 81, inoc. avec 0,01 *cc. de macéré le* 18 *janv. mort le* 20 *janv.*

5	64	Cobaye	—	
5	65	»	—	
0,5	56	Souris	—	
1	57	»	—	

Urines du Lapin n° 87, inoc. avec 0,05 *cc. de macéré le* 18 *janv., mort le* 20 *janv.*

5	66	Cobaye	—	
5	67	»	—	
0,5	58	Souris	—	
1	59	»	—	

Urines de P., recueillies par la sonde le 26 *décembre* 1895.

Non filtr.	5	20	Lapin	8 jours	Suppuration étendue au flanc injecté.
	2	21	»	—	
Filtr.	5	22	»	—	
	2	23	»	—	Mort par marasme, après 4 semaines.

Urines de L., émises le 26 *décembre* 1895.

Non filtr.	5	24	Lapin	—	
	2	25	»	—	
Filtr.	5	26	»	—	Mort de tuberculose viscérale.
	2	27	»	—	

Deux autres essais, pratiqués avec des urines de lapins inoculés avec 0,01 et 0,05 cc. de macéré et dont les vessies étaient colossalement pleines, n'ont rien produit à la dose de 5 cc. chez des cobayes et de 0,5 à 1 cc. chez des souris.

Nous avons fait également quelques expériences avec des *urines de deux malades d'Ellezelles*. — Ce liquide avait été obtenu par la sonde chez l'un d'eux atteint de rétention depuis le début de l'affection. La maladie remontait à une huitaine de jours; tous deux présentaient encore des symptômes graves.

L'injection sous-cutanée des urines de L., filtrées sur porcelaine ou non filtrées, est restée sans action sur les lapins. Celles de P., non filtrées, ont provoqué la mort d'un lapin à la dose de 5 cc. après 8 jours. L'animal eut un vaste abcès et le liquide urinaire contenait de nombreux staphylocoques. Les urines filtrées sont restées sans effet, même à la dose de 10 cc.

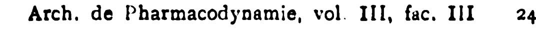
Nous ne conclurons pas de l'inactivité des urines de ces malades à la non élimination du poison par les reins. Nos expériences ne sont pas suffisantes pour trancher cette question. On peut, toutefois, faire remarquer que certains auteurs, MÜLLER, entre autres (1), affirment que la sécrétion lactée, dans trois cas de botulisme dont un fut mortel, n'a pas provoqué le moindre dérangement chez les nourrissons.

3. Le poison ne paraît guère s'accumuler, non plus, dans les *organes internes*, après s'être fabriqué peut-être en un point quelconque de l'économie. Dans de nombreux essais faits avec des fragments de *foie*, des *rates entières* pris sur des cadavres frais ou des animaux sacrifiés au moment où les phénomènes caractéristiques étaient à leur summum, on a pu injecter sous la peau, dans le péritoine, des quantités considérables de tissus broyés avec du bouillon sans produire des accidents.

Nous donnons quelques expériences à l'appui (voir : *Tableau X*).

— Un lapin inoculé par la voie intra-veineuse avec 0,01 cc. de macéré meurt 18 heures après l'injection. Un morceau de foie, immédiatement après le décès, du volume d'un œuf de pigeon, est écrasé avec du bouillon et inoculé à la dose de 5 et de 10 cc. à deux lapins. La rate entière émulsionnée de même est injectée à un troisième. Les trois animaux survivent.

— Même résultat dans une expérience analogue. Deux cobayes, inoculés avec 5 cc. d'émulsion de foie pris aussitôt après la mort,



(2) Loc. cit, 1870, p. 248.



restent bien portants. La rate entière mise sous la peau d'un lapin ne le tue pas non plus.

— Le foie d'un cobaye, qui a succombé en trois jours après avoir ingéré 5 cc. de macéré, est trituré avec du bouillon et passé sur une fine étamine. Le liquide est inoculé à deux souris (0,5 et 1 cc.) et à deux cobayes (2 et 5 cc.) — Résultat nul.

— Bien que nous n'attachions qu'une valeur restreinte aux essais de *transmission en série*, nous avons, néanmoins, jugé utile de les entreprendre parce qu'ils pouvaient servir à contrôler les expériences précédemment exposées.

Un lapin inoculé avec 0,1 cc. de macéré par la voie intra-veineuse meurt en 16 heures environ. Immédiatement après la mort, on prélève sur le cadavre le foie entier et on en découpe un fragment gros comme un œuf de pigeon, qui est ensuite broyé dans un volume double de bouillon stérile. L'émulsion est injectée à la dose de 2 cc. et de 1 cc. à deux lapins. Ces animaux restent parfaitement sains.

Le restant du foie, lavé au sublimé, à l'alcool et à l'ether, est placé à une température de 35° pendant 24 h. dans une boîte de verre stérilisée. Un fragment gros comme un pois, émulsionné avec du bouillon, sert ensuite à inoculer deux nouveaux lapins. L'animal inoculé avec la dose faible (0,1 cc.) survit, l'autre (1 cc.) meurt en 36 heures avec des symptômes caractéristiques.

Le foie du lapin qui a succombé est traité de même. *Frais, il se montre inactif même à la dose de 2 cc. de l'émulsion.* Après 24 heures, il ne tue pas à la dose faible de 0,1 cc. mais bien à la dose forte de 1 cc. Cette transmission a pu être répétée trois fois toujours avec les mêmes résultats. La dernière expérience est restée sans effet, les deux lapins ont survécu. Le foie était envahi par des *B. coli* innombrables et manifestement en décomposition putride (1).

Il semble bien résulter de ces expériences qu'aussi longtemps que l'animal est vivant et bien portant, il ne se forme pas de nouveau poison par pullulation des microbes dans les organes internes, tels que le foie et la rate. Une transmission en série n'est possible qu'à la condition de permettre aux rares organismes, emmagasinés et retenus dans le foie

(2) Le tissu hépatique, exposé à une température de 35° pendant 24 heures, change d'aspect. Il devient mollasse et se boursouffle par la présence de gaz. Son odeur est aigrelette, nullement putride. Au microscope, on y trouve d'assez nombreux bacilles à grosse spore terminale; ce sont des anaérobies identiques, comme l'ont démontré les cultures et les inoculaions, à ceux du jambon, etc.



TABLEAU X.

Foie émulsionné avec bouillon.
Lapin n° 53, inoculé avec 0,01 *cc. de macéré le* 5 *janvier, mort le* 6 *janvier.*

DOSE EN CC.	N° D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	DURÉE DE LA SURVIE	OBSERVATIONS
5	62	Lapin	—	
10	63	»	—	
Rate entière	64	»	—	
Foie ém. Lapin n° 52, inoculé avec 0,05 cc de macéré le 6 janv., mort le 5 janv.				
5	20	Cobaye	—	
5	21	»	—	
Rate entière	65	Lapin	—	
Foie ém. Cobaye n° 42, ingestion de 5 cc. de macéré le 2 janv., mort le 4 janv.				
1	14	Souris	—	
0,5	15	»	—	
2	22	Cobaye	—	
5	23	»	—	
TRANSMISSION EN SÉRIE.				
1r Passage. — Foie du lapin n° 48, inoculé dans sang avec 0,1 cc. de macéré le 6 janvier, mort le 7 janv.				
Foie frais 2	68	Lapin	—	
Foie frais 1	65	»	—	
Foie à 35° 0,1	66	»	—	
Foie à 35° 1	67	»	48 heures	Symptômes caractéristiques.
2e Passage. — Foie du lapin n° 67.				
Foie frais 2	110	Lapin	—	
Foie frais 1	111	»	—	
Foie à 35° 0,1	112	»	—	
Foie à 35° 1	113	»	3 jours	Symptômes caractéristiques.
3e Passage. — Foie du lapin n° 113.				
Foie frais 2	114	Lapin	—	
Foie frais 1	115	»	—	
Foie à 35° 0,1	116	»	—	
Foie à 35° 1	117	»	48 heures	Symptômes caractéristiques.
4e Passage. — Foie du lapin n° 117.				
Foie frais 2	118	Lapin	—	
Foie frais 1	119	»	—	
Foie à 35° 0,1	120	»	—	
Foie à 35° 1	121	»	8 jours	

par les cellules phagocytes, de se développer *après la mort* et d'y donner naissance à une certaine quantité de toxine.

4. Il importait encore de rechercher si la production du poison ne se localisait pas dans des organes déterminés, les *glandes salivaires*, le *système nerveux*, notamment.

Quelques expériences, instituées à cet effet, nous ont mis en mesure d'affirmer que le tissu des glandes salivaires, pas plus que le tissu nerveux central ne contiennent des quantités plus ou moins considérables de produits toxiques *chez les animaux inoculés avec de faibles doses de macéré*. — Deux cobayes ont mangé les glandes salivaires de six lapins inoculés avec des doses variées. Aucun d'eux n'est devenu malade. Quatre souris ont été traitées de même : une seule est morte sans symptômes caractéristiques. (Voir : *Tableau XI*.)

TABLEAU XI.

Glandes salivaires des lapins n° 301 à 306, inoculés avec 0,1 à 0,01 cc. de macéré du 8 février, morts le 12 février.

DOSE EN CC.	N° D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	DURÉE DE LA SURVIE	OBSERVATIONS
	101	Cobaye	—	Ingestion.
	102	»	—	
	60	Souris	48 heures	Ingestion.
	61	»	—	
	62	»	—	
	63	»	—	
Glandes salivaires du lapin n° 307, inoculé avec 0,01 cc. de macéré le 7 février, mort le 8 février.				
	307	Lapin	Mort apr. 8 j. suppuration	Injection sous-cutanée.
	308	»	—	
Moelle allongée, protubérance, etc. des lapins 301 et 302.				
5	309	Lapin	—	Injection sous-cutanée.
10	310	»	—	
0.5	64	Souris	—	
0,5	65	»	—	
Moelle allongée, protubérance, etc. du chat n° III.				
2	103	Cobaye	—	Injection sous-cutanée.
5	104	»	—	
1	66	Souris	—	
0.5	67	»	—	

— Les glandes sous-maxillaires très altérées d'un lapin ont été insérées sous la peau à deux de ces animaux. L'un a eu une suppuration étendue et a succombé tardivement. L'autre a survécu.

— On a injecté sous la peau à deux lapins une émulsion obtenue en broyant avec de l'eau des fragments de *moelle allongée* et de *protubérance* de deux lapins morts avec des phénomènes parétiques prononcés. Des doses considérables de 5 et de 10 cc. sont restées sans résultat.

— La moelle allongée et la protubérance d'un chat (nº 3), mort avec des manifestations typiques en 7 jours, ont servi à une expérience du même genre. Deux cobayes, inoculés avec 2 cc. et 5 cc., et deux souris (1 cc. et 0,5 cc.) n'ont pas présenté de symptômes particuliers (1).

On pourrait encore invoquer contre l'hypothèse de la formation de poison dans les tissus, les organes, le *fait de l'absence de microbes, en plus ou moins grand nombre, dans l'intimité des parenchymes*, comme l'établissent nos examens histologiques nombreux et nos cultures. Mais nous reviendrons sur ce point dans la IIIe Partie.

Il ne reste, dès lors, plus qu'à supposer une localisation encore plus étroite des microbes toxicogènes, à admettre qu'ils ne se multiplient guère qu'à l'endroit où ils ont été déposés, dans le tissu conjonctif, par exemple, après inoculation sous cutanée, ou dans le tube intestinal après ingestion. On connaît des microbes, ceux du tétanos, de la diphtérie, du choléra, qui ne vivent pour ainsi dire qu'aux frontières de l'organisme, à la surface des muqueuses cavitaires, etc. et qui disparaissent rapidement dans le sang, les organes internes. Étant donnée la puissance extraordinaire du poison, il suffirait d'une végétation très passagère, très limitée en un point donné des microbes inoculés avec le macéré pour occasionner des symptômes rapidement mortels.

5. Il ne semble pas qu'il y ait production appréciable de poison dans le *tissu cellulaire* après inoculation de petites doses de macéré sous la peau.

Les expériences résumées ci-dessous rendent sa formation sur place fort peu vraisemblable.

— Chez trois lapins qui avaient été inoculés avec 0,01, 0,05 et à 0,001 cc. de macéré, on excise immédiatement après la mort un grand

(1) On trouvera dans la troisième partie des essais d'inoculation faits avec le *foie, la rate et le rein d'une des victimes des accidents d'Ellezelles*. Quelques animaux ont succombé, mais sans avoir offert aucune manifestation rappelant celles produites par le macéré.



lambeau de tissu sous-cutané, autour du point d'inoculation et on triture le tissu avec une petite quantité de bouillon stérile, de manière à en faire un macéré concentré. Le liquide, filtré sur porcelaine et inoculé à quatre souris à la dose de 0,5 à 1 cc, ne les tue pas.

— On injecte dans le péritoine à 3 cobayes 0,1, 0,05 et 0,01 cc. de macéré. Lorsque les premiers symptômes de parésie se manifestent, on sacrifie les animaux et on introduit dans la cavité péritonéale une dizaine de cc. de bouillon stérile. Après avoir malaxé la masse intestinale, etc., au travers des parois abdominales, de manière à bien répandre le liquide dans tout le péritoine, on l'extrait avec des pipettes stérilisées.

Inoculé sous la peau à 3 lapins aux doses de 5 cc., il n'a provoqué la mort chez aucun de ces animaux. 0,5 cc. chez des souris a donné lieu à des accidents parétiques dans le cas où le liquide avait été pris dans le péritoine du cobaye qui avait reçu la plus forte dose de macéré. Les autres souris ont survécu.

— Quatre cobayes auxquels on a introduit sous la peau 0,01 cc. de macéré sont sacrifiés quatre heures, six, huit et dix heures après l'injection. On excise avec soin les tissus dans la région inoculée et on introduit sous la peau à quatre lapins le lambeau excisé. Trois de ces animaux n'ont pas paru se ressentir de cette opération. Un seul est mort tardivement, après 17 jours; il a succombé dans la cachexie.

6. Peut-on admettre que le *milieu intestinal* offre des conditions plus favorables pour le développement des microbes toxicogènes contenus dans le jambon d'Ellezelles?

Il y avait lieu, de s'en assurer directement, d'autant plus que l'intestin est pour de nombreuses espèces saprophytaires, parmi lesquelles les anaérobies ne font pas défaut, un milieu de culture des plus appropriés, où ils pullulent à l'abri des processus destructeurs dont les tissus et les humeurs disposent pour s'opposer à leur envahissement.

— Une première observation faite incidemment tend à montrer qu'il ne se forme pas de poison dans le tube digestif.

En faisant ingérer à une série de cobayes et de souris du macéré tel quel et du macéré filtré, nous avons constaté qu'un certain nombre d'animaux, ceux qui avaient pris de fortes doses, 20 cc., 10 cc. et 5 cc. avaient seuls succombé, aussi bien dans le cas où ils avaient introduit dans leur tube intestinal des microbes nombreux, que dans celui où la substance toxique seule y était parvenue. (Voir : *Tableau XII.*)

TABLEAU XII.

COBAYES					SOURIS				
DOSE INGÉRÉE	MACÉRÉ NON FILTRÉ		MACÉRÉ FILTRÉ		DOSE INGÉRÉE	MACÉRÉ NON FILTRÉ		MACÉRÉ FILTRÉ	
10 cc.	112	32 heures	120	30 heures	10 gttes	20	18 heures	27	12 à 18 h.
10 »	114	48 »	121	36 »	5 »	21	26 »	28	28 heures
5 »	115	46 »	122	49 »	2 »	22	3 jours	29	—
1 »	116	—	123	—	1 »	23	—	30	3 jours
0,5 cc.	117	—	124	—	0,5 gtte	24	—	31	—
0,5 »	118	—	125	—	0,5 »	25	—	32	—
0,1 »	119	—	126	—	0,1 »	26	—	33	—

20 *cc. contenu intestinal du cobaye n° 42.*

DOSE INGÉRÉE		MODE D'ADMINISTRATION	ESPÈCE ANIMALE	POIDS	RÉSULTAT
10 cc.	128	Sonde œsophagienne	Cobaye	432 gr.	Tous les animaux survivent.
10 »	129	»	»	410 gr.	
5 »	135	Ingestion sur pain	Souris		
5 »	136	»	»		
5 »	137	»	»		
5 »	138	»	»		

Macéré phéniqué du 6 *janvier. — Administré après dix mois environ.*

1 cc.	202	Ingestion	Cobaye	620 gr.	Tous les animaux survivent.
2 »	203	»	»	510 gr.	
5 »	204	»	»	580 gr.	
0,1 »	180	»	Souris		
0,5 »	181	»	»		
1 »	182	»	»		
0,01 »	413	Injection sous cutanée	Lapin	1650 gr.	Mort tardive; pas de symptômes ni de lésions caractéristiques.
0,05 »	414	»	»	1700 gr.	
0,1 »	496	»	»	1890 gr.	

— Un macéré phéniqué, conservé depuis dix mois dans un petit ballon bouché à l'ouate, a perdu à peu près toute action par les voies digestives. Il ne tue plus les souris, ni les cobayes à forte dose. Or, ce même macéré introduit dans des milieux à la viande donne un produit de culture extrêmement toxique après 3 semaines. Il contenait, comme l'analyse l'a démontré, des microbes anaérobies semblables à ceux isolés antérieurement du jambon.

— D'autre part, le contenu de l'intestin grêle et du cæcum d'un cobaye, qui avait ingéré 5 cc. d'un macéré récent, a été prélevé sur le cadavre, immédiatement après la mort, et mélangé avec deux fois son volume de bouillon glycosé. Administré à deux autres de ces animaux par la sonde œsophagienne à la dose de 10 cc., ce mélange n'a produit aucun effet. Quatre souris en ont mangé sur pain près de 5 cc. chacune sans devenir malades.

Toutes ces expériences nous conduisent à une seule et même conclusion : *il ne semble pas se former de poison dans l'économie vivante et fort probablement le microbe toxicogène du jambon ne se multiplie, ni dans le tube intestinal, ni dans les tissus.* C'est un saprophyte qui provoque des empoisonnements, comme les grands champignons vénéneux, par le poison renfermé dans son protoplasme et dans les substratums inertes où il s'est développé.

Les résultats des expériences faites avec le macéré ont été amplement contrôlés. Nous aurons l'occasion d'y revenir au cours de ce travail à propos d'essais du même genre pratiqués avec des cultures pures du bacille anaérobie isolé du jambon et des organes d'une des victimes d'Ellezelles.

Nous ne rechercherons donc pas ici pourquoi des organismes très vivaces et innombrables, introduits dans le sang, les tissus et même dans les voies digestives, n'y produisent pas en quantité appréciable la toxine si active accumulée dans le jambon.

Deux interprétations également plausibles peuvent être données de ce fait : ou bien leur développement fait tout simplement défaut parce que ce sont des espèces non acclimatées aux milieux vivants où elles ne trouvent pas toutes les conditions nécessaires à leur existence ; — ou bien l'organisme parvient aisément, en mettant en jeu ses moyens de défense, à s'en rendre maître et à les immobiliser.

La vérification de ces hypothèses ne pouvait guère être entreprise qu'à l'aide de cultures des microbes auxquels le jambon et le macéré doivent leur action toxique particulière.

VI. Rapports de l'intoxication expérimentale avec les accidents d'Ellezelles et le botulisme en général.

Les phénomènes pathologiques, déterminés par le macéré du jambon chez de nombreux animaux, ressemblent, à tant de points de vue, à ceux observés chez les personnes qui ont mangé de cette viande, qu'il serait difficile de mettre en doute leur origine commune. — Leur similitude s'étend non seulement aux manifestations morbides, mais encore aux altérations anatomiques constatées à l'autopsie.

Les *lésions macroscopiques*, présentées par les diverses espèces animales, ne sont guère plus caractéristiques ni plus capables, en apparence, de donner une explication des phénomènes ayant amené la mort.

Elles consistent surtout, comme on l'a observé à l'autopsie de deux des malades d'Ellezelles et dans les cas d'accidents botuliniques en général, en un état hyperémique plus ou moins prononcé de tous les organes s'accompagnant souvent de ruptures vasculaires, d'extravasations sanguines. A côté de ces troubles d'origine circulatoire, il existe presque toujours des dégénérations parenchymateuses du foie.

Le principe actif du jambon exerce, en outre, une action irritante locale manifeste quand il est introduit à haute dose dans l'estomac. Il y a de l'hyperémie et de l'infiltration inflammatoire intenses des tissus, de la destruction superficielle de la muqueuse gastrique; les parois de l'estomac sont opacifiées, ramollies et devenues extrêmement fragiles. Des foyers hémorragiques sous-muqueux, parfois étendus, se voient fréquemment.

L'*histogénèse de ces lésions*, communes aux animaux et à l'homme, a pu être établie par une étude microscopique approfondie des organes dans l'intoxication expérimentale. — Nous résumons ici les principaux résultats de cette recherche comptant y revenir par la suite.

Les lésions hyperémiques paraissent bien être primitives et dues à des altérations des parois vasculaires. *Les endothéliums présentent ces altérations si fréquentes dans les affections toxiques d'origine microbienne : dégénérescence granulo-graisseuse, etc.* Elles se rencontrent dans tous les tissus. Des foyers microscopiques d'hémorragies diffuses ont été constatés dans les tuniques de l'intestin, de l'estomac, dans le parenchyme du foie, des reins, des poumons, dans les muscles et dans l'axe cérébro-spinal. Dans le tissu nerveux, ils ne font guère défaut aux diverses régions de la moelle épinière (lapins, singes) et se localisent, en outre, dans la protubérance, la moelle allongée, près du plancher du IVe ventricule.

Il n'est pas douteux que les lésions vasculaires ne soient dues en partie aux troubles mécaniques survenus pendant la période d'asphyxie.



Mais la paralysie respiratoire et circulatoire ne saurait suffire pour les expliquer. Elles ont été observées, d'ailleurs, chez des animaux sacrifiés aux diverses périodes de l'intoxication expérimentale et elles affectent dans la série des cas examinés tous les degrés, toutes les transitions qui permettent pour ainsi dire d'assister à leur génèse.

Les lésions des organes abdominaux, thoraciques, etc. ne sont pas bornées à ce processus hyperémique; très souvent il y a en même temps un état inflammatoire aigu, des infiltrations leucocytaires, etc. L'hépatite interstitielle, constatée chez l'homme, est fréquente; il y a, en outre, de l'entérite, de la broncho-pneumonie, etc. Du côté de l'estomac, après ingestion surtout, on trouve des altérations inflammatoires graves, des ectasies vasculaires, de la nécrose avec infiltration de cellules embryonnaires dans les tissus, destruction des glandes, etc.

Les éléments histologiques du foie, des reins, des muscles striés, du myocarde, etc. ont été trouvés atteints de dégénérescence granulo-graisseuse *déjà bien manifeste alors même que les troubles morbides n'avaient guère duré plus de vingt-quatre heures.*

Le tissu des glandes salivaires, principalement des glandes sublinguales et sous-maxillaires, présentent aussi des lésions dégénératives et hyperémiques, à côté d'altérations d'une nature particulière sur lesquelles nous reviendrons.

Enfin, dans le système cérébro-spinal on a rencontré un ensemble d'altérations intéressantes des cellules nerveuses dans la corne antérieure et dans les noyaux d'origine de divers nerfs correspondant aux groupes musculaires parésiés.

Toutes ces lésions semblent bien d'origine toxique : les méthodes les plus éprouvées de coloration des micro-organismes n'ont pas permis d'en découvrir au sein des tissus. Chaque fois qu'on a eu affaire à des organes frais, le foie, les reins, la rate, les glandes salivaires, le système nerveux, etc. s'en sont montrés complètement privés.

En résumé, au point de vue anatomo-pathologique, les altérations organiques observées doivent être attribuées à un poison agissant, comme beaucoup de toxines microbiennes, sur la paroi de vaisseaux et les cellules des parenchymes, dont il détermine des dégénérescences du genre de celles connues sous le nom de « nécrose de coagulation », dégénérescence trouble, granulo-graisseuse, etc.

S'il manque des points de comparaison sûrs pour qu'on puisse affirmer que le poison en question a exercé une action analogue sur les organes des sujets qui ont succombé au botulisme, il n'en reste pas moins très vraisemblable qu'il produit des altérations histologiques analogues chez l'homme.

La base anatomique de l'affection expérimentale étant bien établie, nous pourrions essayer maintenant d'en déduire l'*ensemble symptomatique* et principalement les *manifestations nerveuses caractéristiques*. Mais la pathogénèse du botulisme ressortira mieux après l'exposé détaillé des résultats de l'étude histologique comparative des lésions de l'axe cérébro-spinal chez les animaux auxquels on a administré du jambon et chez ceux inoculés avec la toxine du microbe isolé de cette viande.

Établissons seulement ici les rapports qui existent entre l'état morbide présenté par les diverses espèces animales et les accidents botuliniques chez l'homme.

Tout d'abord on ne peut manquer d'être frappé d'un premier fait : les animaux domestiques, le chien, le chat, la poule, considérés jusqu'ici comme pouvant ingérer impunément des aliments qui ont produit de graves accidents chez l'homme, se sont montrés complètement réfractaires à l'action du jambon administré par la voie stomacale. D'autre part, il est des espèces très sensibles au poison introduit dans les voies digestives; *le singe succombe à l'ingestion de doses bien moindres que celles qui ont provoqué la mort à Ellezelles.*

De plus, le jambon a provoqué chez les animaux, de même que chez les malades, des phénomènes apparaissant après une période d'incubation assez longue et dont la gravité est en rapport constant avec la quantité du produit suspect introduite dans l'organisme.

Il existe, enfin, une grande ressemblance entre les symptômes de l'intoxication expérimentale, les observations d'accidents botuliniques et les constatations cliniques faites à Ellezelles.

L'injection sous-cutanée du macéré détermine chez le chat, entre autres, un ensemble phénoménal que nous avons nettement caractérisé dans une note préliminaire : « Cet animal réagit par des manifestations « qu'on peut à bon droit mettre en parallèle avec les symptômes pa- « thognomoniques du botulisme : mydriase considérable, altérations des « sécrétions bucco-pharyngée et bronchique, parésies partielles diverses, « se traduisant par du prolapsus de la langue, de la raucité de la voix, « de l'aphonie complète, de la toux croupale, de la rétention des urines, « des matières fécales, de la bile, etc.

« Le pigeon vient en seconde ligne. Outre la parésie des ailes, il « offre d'autres symptômes paralytiques intéressants, tels que le ptosis, « l'inégalité des pupilles, etc.

« Les lapins et les cobayes sont particulièrement sensibles, de même « que les singes. Ces animaux sont facilement intoxiqués par la voie « gastrique et présentent des troubles de parésie locomotrice prononcés. »

Bref, chez les espèces réceptives on observe un ensemble de manifestations consistant, comme le complexus botulinique chez l'homme, en troubles des organes sécrétoires de la cavité bucco-pharyngée et en paralysies motrices frappant spécialement les groupes innervés par des nerfs, dont les noyaux centraux sont dans la protubérance, le bulbe, etc. : nerf oculo-moteur commun et externe, nerf facial, nerf glosso-pharyngien, nerf pneumo-gastrique, nerf spinal, nerf hypoglosse, etc.

Les rapprochements qu'on peut établir entre les effets exercés par le jambon sur les animaux et sur l'homme, entre l'intoxication provoquée expérimentalement et les faits de botulisme, permettent donc de les attribuer très vraisemblablement à un poison de même nature et s'il existe quelques dissemblances, les différences du substratum anatomique suffisent, croyons-nous, pour les expliquer.

1. — Une des manifestations les plus constantes est l'HYPERSÉCRÉTION SALIVAIRE ET MUQUEUSE, sous forme de glaires épaisses, grisâtres chez le chat et le singe, d'une bave claire, fluide chez le lapin et le cobaye. La grande fréquence de ce phénomène justifie l'importance que nous avons attribuée à des troubles analogues observés chez un assez grand nombre de malades à Ellezelles.

Le mécanisme de ce trouble sécrétoire n'est pas facile à établir. — Faut-il y voir une action directe du principe toxique sur le tissu glandulaire ou le faire remonter à une influence nerveuse périphérique ou centrale? La même cause qui provoque l'hypersecrétion aboutit-elle à un degré moindre à l'arrêt total des sécrétions? — Ces questions pourront être examinées avec plus de fruit quand nous aurons exposé les lésions histologiques des glandes et des nerfs qui s'y distribuent. On observe parfois chez des lapins, traités par la toxine du bacille anaérobie isolé du jambon, une *sialorrhée persistant pendant des semaines*. Ce fait et d'autres considérations encore nous portent à attribuer à une lésion centrale ce phénomène intéressant.

Notons aussi la différence qualitative entre les sécrétions exagérées des carnivores et des rongeurs. Elle semble bien indiquer que les glandes du plancher buccal sont particulièrement atteintes et plus gravement que les parotides. Chez le lapin, le cobaye, etc. à l'état physiologique, les glandes sous-maxillaires et sublinguales donnent une sécrétion fluide, claire, dite albumineuse; chez le chat, le singe, leur sécrétion est épaisse, muqueuse.

2. — La MYDRIASE, qui s'observe si bien chez le chat grâce à la mobilité du voile iridien et à sa grande étendue, existe chez toutes les espèces animales quelle que soit la voie d'inoculation. Elle est bien

d'origine centrale et dépend d'une paralysie oculo-motrice puisqu'elle coexiste presque toujours avec d'autres troubles ophtalmoplégiques.

Mais, en général, chez les animaux, à l'encontre de ce qui s'observe chez l'homme, elle n'est pas souvent portée à des limites aussi extrêmes. Peut-être chez le chat la dilatation pupillaire, due à la parésie des muscles iridiens, est-elle en partie combattue par l'action constrictive déterminée par des impulsions nerveuses partant de centres placés immédiatement sous la dépendance de la volonté.

3. — Les autres PHÉNOMÈNES OPHTALMOPLÉGIQUES, qui forment avec la mydriase une des caractéristiques du botulisme et ont vivement frappé l'entourage des malades à Ellezelles, n'ont pas été aussi marqués chez les animaux. Ils varient d'ailleurs d'après les espèces.

Le *ptosis*, très manifeste chez le pigeon, où il semble correspondre à une paralysie du muscle abaisseur de la paupière inférieure, fait défaut naturellement chez les lapins, les cobayes pour des raisons anatomiques. Chez le singe, la blépharoptose bilatérale a toujours été constatée; elle a été surtout bien observée après administration des produits de culture, comme on le verra plus loin. Nous n'avons pas eu chez le chat de chute de la paupière supérieure, mais un rétrécissement de toute l'ouverture palpébrale n'est point rare. Chez cet animal un ptosis bien caractérisé ne paraît guère pouvoir exister.

On n'a pas observé d'ailleurs du ptosis chez l'homme dans tous les cas, bien au contraire. Cette manifestation semble généralement l'indice d'une atteinte grave, de lésions centrales étendues portant sur les noyaux partiels postérieurs du centre moteur oculaire. En outre, il est à remarquer que dans les cas légers la *mydriase elle-même a fait défaut chez l'homme ou n'a existé que passagèrement* (1). Assez souvent on n'a constaté que de la paralysie accommodatrice.

Le *strabisme* est exceptionnel chez les animaux, d'après nos observations. — Tous ces faits semblent bien prouver que les divers noyaux dont se compose le foyer oculo-moteur peuvent être inégalement altérés. Les noyaux postérieurs paraissent plus souvent épargnés, chez l'homme comme chez les animaux, à voir la rareté assez grande de la paralysie du muscle droit externe.

Enfin, l'*immobilité du globe oculaire*, la fixité du regard très apparente chez le chat sont encore une preuve que tous les muscles moteurs ex-

(1) Cf. LEBER : *Klinische- ophthalmologischen Miscellen. — Beobachtungen über Accommodationslähmung und sonstige Störungen der Augennerven bei Wurstvergiftung.* — Archiv. f. Ophthalm. vol. XXVI, partie I, p. 245. 1880.



trinsèques de l'œil peuvent être pris en même temps, comme on l'a vu assez souvent chez l'homme lui-même.

4. — La dysphagie constitue également un des phénomènes intéressants et des plus manifestes, notamment chez le chat, où il est facile de s'en rendre compte. Elle est due, sans doute, à l'absence de contractions des muscles de l'isthme du gosier, du pharynx et de l'œsophage et s'explique aussi par le défaut des réflexes, l'anesthésie de la base de la langue consécutive à la paralysie du glosso-pharyngien.

Souvent elle va jusqu'à l'*aphagie* et devient cause de la mort des animaux placés ainsi dans l'impossibilité complète de se nourrir.

5. — Les troubles de la phonation, dépendant d'une paralysie plus ou moins complète des cordes vocales et des muscles extrinsèques du larynx, etc. constituent une manifestation précoce et constante chez plusieurs espèces animales.

L'*aphonie* totale est de règle chez le chat, même dans des intoxications de moyenne gravité, et elle persiste souvent pendant des semaines entières. Ce phénomène paraît plus prononcé, plus habituel dans nos expériences sur les animaux que chez les malades atteints de botulisme où il a été observé assez rarement.

6. — Le prolapsus de la langue, si *constant* et *si marqué après administration* aux chats du produit suspect, pourrait servir de symptôme pathognomonique parmi les troubles provoqués par le jambon d'Ellezelles chez ces animaux. Cette manifestation curieuse, — qu'on peut obtenir à coup sûr, comme on le verra plus loin, par l'introduction dans l'économie de cultures ou de toxine du microbe anaérobie retiré de cette viande, — est incontestablement un des faits les plus typiques qu'il nous a été donné de constater.

Il fait naturellement défaut chez le lapin, le cobaye, etc. Nous ne l'avons pas observé, non plus, chez deux des singes intoxiqués par le macéré, mais il a été à peu près constant dans les expériences avec des produits de culture. L'absence de ce phénomène dans les cas d'ingestion du jambon par ces animaux pourrait résulter de l'évolution extraordinairement rapide de l'intoxication. En général, le prolapsus lingual, chez le chat, apparaît assez tardivement lorsque déjà la mydriase, l'hypersécrétion salivaire, l'aphonie, etc. sont manifestes.

Il trouve son interprétation naturelle dans les lésions des cellules du noyau d'origine de l'hypoglosse, lésions dûment constatées chez plusieurs de nos chats (voir IIIe Partie). La paralysie de ce nerf entraîne nécessairement chez le chien et le chat la procidence de la langue hors de la

gueule, l'impossibilité des mouvements de pourléchage, de l'acte de lapper les liquides et de leur déglutition.

Pourquoi ce phénomène n'est-il jamais rapporté dans les observations de botulisme? — Faut-il admettre tout simplement qu'il ne se produit pas dans l'espèce humaine parce que l'organe est moins protractile, mieux fixé dans la cavité buccale? En tous cas, les sujets atteints de botulisme présentent souvent une gêne des mouvements de la langue, d'où les difficultés de l'articulation des mots (anarthrie), etc., signalées par nombre d'auteurs (1).

7. Enfin, parmi les symptômes dominants, il faut encore placer la PARÉSIE GÉNÉRALE PROGRESSIVE, à marche généralement descendante, très marquée chez les lapins, les cobayes. Chez ces animaux la paralysie flasque des muscles du tronc, des membres est bien la règle. Il semble que les manifestations nerveuses d'origine médullaire l'emportent sur celles d'origine cérébrale à un moment donné.

La parésie des muscles de la vie de relation est toujours plus tardive et paraît moins prononcée chez les chats, les pigeons, etc. comme chez l'homme. D'ailleurs, dans l'affection expérimentale, de même que dans les cas de botulisme, elle ne va jamais jusqu'à l'abolition complète des mouvements. Même pendant la période finale, les animaux parviennent encore parfois à se mettre debout et à faire quelques pas.

8. — Les rapports étroits, qui existent entre les manifestations provoquées chez plusieurs espèces animales par l'introduction dans leur économie du macéré de jambon et les accidents botuliniques, ressortent encore de l'ÉVOLUTION, DE LA SUCCESSION DES PHÉNOMÈNES MORBIDES.

Chez l'homme, comme chez le chat, la prédominance des symptômes qui sont du domaine des nerfs craniens est très nette. Les troubles nerveux atteignent d'abord les centres des muscles de l'accommodation et des muscles constricteurs de l'iris, puis ceux des muscles extrinsèques de l'œil. De là, ils passent aux foyers d'autres nerfs craniens, principalement de l'hypoglosse, du glosso-pharyngien, du pneumo-gastrique, etc. et se généralisent rarement au système moteur spinal.

(1) Cf. MÜLLER (loc. cit., p. 173, 1870) : « Dans de nombreuses observations on « a constaté des difficultés des mouvements de la langue qui aboutissent à une paralysie « complète de cet organe, de sorte que la parole, qui jusqu'alors avait été embarrassée, « est devenue impossible. Il y a généralement d'abord glossoplégie de l'articulation des « mots commençant par rendre l'élocution embrouillée et qui aboutit peu à peu à la « mutité complète. Plus tard et plus rarement il y a glossoplégie de la mastication dans « laquelle on observe d'abord une paralysie des muscles génio-glosses qui ramènent la « langue en avant. »



Dans l'espèce humaine, la parésie des muscles locomoteurs se traduit plutôt par une grande faiblesse, une sensation de fatigue extrême survenant après le moindre exercice. Il semble bien en être de même chez les chats. Aucun de nos animaux, non plus, n'a présenté de phénomènes de paralysie complète de l'un ou l'autre membre.

Dans quelle mesure peut-on attribuer une origine musculaire, myasthénique à ces phénomènes? — On pourrait admettre que les dégénérescences des fibres lisses et striées, dont nous avons constaté l'existence précoce, ne leur est pas étrangère. Mais il semble bien qu'elle relève avant tout de lésions de la substance grise de la moelle chez le chat, le lapin, le singe, puisqu'on a constaté des altérations constantes des cellules nerveuses dans les cornes antérieures.

9. — Parmi les traits communs à la maladie provoquée et aux accidents botuliniques en général, on peut encore citer l'ABSENCE DE MOUVEMENT FÉBRILE, L'INTÉGRITÉ DE LA SENSIBILITÉ GÉNÉRALE, DES FONCTIONS CÉRÉBRALES SUPÉRIEURES, DU JEU DES SPHINCTERS ET LES TROUBLES CIRCULATOIRES ET RESPIRATOIRES, qui aboutissent souvent à la mort et témoignent d'altérations des centres bulbaires.

La *constipation opiniâtre*, la *rétention de la bile*, *des urines* et jusqu'à *l'enchaînement des phénomènes*, *les fluctuations fréquentes dans leur intensité*, *les améliorations apparentes*, auxquelles succèdent souvent des paralysies respiratoires promptement mortelles, viennent encore compléter la ressemblance.

Enfin, il importe de noter que le poison contenu dans le jambon d'Ellezelles exerce son action spécifique par les voies naturelles, après ingestion chez plusieurs espèces animales, le singe entre autres, et que, s'il est des espèces absolument insensibles à ce poison, comme le chien, la poule, etc., ce sont celles-là mêmes qui ne deviennent pas malades en mangeant des aliments ayant occasionné des accidents botuliniques graves chez l'homme.

Nous nous croyons donc en droit d'affirmer que le syndrôme caractéristique a été reproduit dans nos expériences sur les animaux avec une fidélité telle qu'il n'est plus possible de mettre en doute la réceptivité de certaines espèces pour le botulisme.

VII. Propriétés générales et nature probable du poison contenu dans le jambon d'Ellezelles.

Il n'est pas douteux qu'il faille ranger parmi les produits de l'activité vitale d'un ou de plusieurs micro-organismes associés, auxquels le

jambon d'Ellezelles a servi de milieu de culture, le poison qui a communiqué à cette viande de si redoutables propriétés.

Nous n'avons pas cherché à extraire la matière toxique contenue dans le restant de jambon mis à notre disposition. Nous nous sommes borné à rechercher quelques-unes de ses principales propriétés et à établir d'une manière suffisante qu'elle offre les caractères généraux des toxines microbiennes. Enfin, il nous a paru utile d'examiner la question de savoir si le macéré du jambon suspect contenait des principes actifs qu'on peut en isoler par les méthodes générales d'extraction des ptomaïnes.

Nous exposerons brièvement les résultats de nos recherches sur ces différents points. Ces recherches, assez sommaires et qui n'avaient d'autre but que de nous orienter rapidement au sujet de la nature probable du poison, ont été complétées par la suite lorsque nous avons été en possession de cultures agissant comme le jambon (voir : *IVe Partie*).

1. *Action de l'air et de la lumière.* — De même que les toxines tétanique et diphtérique, le poison du jambon est assez altérable et perd son activité au contact de l'air et de la lumière. Conservé en tubes scellés, totalement remplis et tenus à l'obscurité complète, un macéré filtré est resté à peu près intact dix mois durant. Nous avons essayé sa toxicité à diverses reprises et constaté que même après huit mois sa dose léthale minima n'avait guère varié (0,001 cc. p. kg. de lapin).

Par contre, un échantillon de ce même macéré conservé dans une chambre noire, en un petit ballon bouché à l'ouate, avait perdu beaucoup de son activité après huit mois. Au dixième mois il ne tuait plus qu'à des doses massives (2 à 5 cc.) et après plusieurs jours, plusieurs semaines, en provoquant des symptômes cachectiques. Exposé à la lumière diffuse du jour dans des tubes ouverts, le macéré filtré est rendu inerte en une dizaine de jours.

La viande paraît garder plus longtemps ses propriétés toxiques. Quelques morceaux peu volumineux, mis sans aucune précaution spéciale dans un tube à essai bouché avec un tampon d'ouate, ont été essayés dix mois après le jour des accidents. Des fragments du volume d'un pois, insérés sous la peau d'un lapin, occasionnent des accidents mortels en 2 à 3 jours et présentant tous les caractères de l'empoisonnement provoqué par le macéré frais.

2. *Température.* — L'action de la chaleur sur le macéré filtré démontre que le poison est peu résistant. A une température ne dépassant pas 58°, au bout de 3 heures, son action est déjà affaiblie; à

70° après une heure de chauffage, il ne tue plus qu'à dose très élevée. La température de 80° maintenue pendant une demi-heure le modifie profondément et le rend presque complètement inerte. Des doses massives de 10 cc. chez le lapin provoquent du marasme, de la diarrhée, etc. et la mort après plusieurs semaines.

A 100°, il est sûrement détruit et ne produit plus aucun phénomène à n'importe quelle dose. Nous avons plongé de petits morceaux de jambon dans de l'eau en ébullition et les avons retirés après 5, 10, 15 minutes. Ces fragments de viande écrasés avec de l'eau stérilisée et inoculés à des souris n'ont plus produit aucun effet.

Si le jambon d'Ellezelles avait été bouilli comme à l'ordinaire avant de le consommer ou si on l'avait tout simplement fait rôtir au lieu de le manger crû, on n'aurait eu aucun accident à déplorer.

3. *Dessiccation.* — Lorsqu'on évapore rapidement dans un verre de montre, exposé à 37° dans un dessiccateur, quelque cc. de macéré filtré, on obtient un résidu pulvérulent, jaunâtre qui jouit de toutes les propriétés du macéré primitif, après avoir été redissous dans un volume correspondant d'eau distillée, et qui tue aux mêmes doses.

Ce résidu, à l'état de siccité complète, conserve pendant des mois toute sa toxicité.

Au contraire, quand on laisse du macéré étalé sur une grande surface s'évaporer lentement à la température de la chambre pendant huit à dix jours, à l'abri de la lumière, on obtient finalement un produit qui est dépourvu de toute action.

4. *Dialyse.* — Le poison paraît dialyser assez lentement. Après 18 à 20 heures seulement, la membrane a laissé passer assez de matière toxique dans 100 cc. d'eau distillée pour que des doses de 5 cc. tuent les lapins en deux jours; ***des doses de 0,1 cc. de ce même liquide sont sans action, même après une dialyse de trois jours.*** Ce n'est qu'à partir du 4e jour que la concentration est assez forte pour tuer au 0,1 de cc.; au bout de 8 jours le liquide dialysé tue à la dose de 0,01 cc.

5. *Putréfaction.* — Nous avons remarqué incidemment qu'un macéré, préparé depuis 3 semaines, qui était peuplé de bacilles fluorescents et exhalait une odeur à la fois putride et ammoniacale, était devenu inerte.

Ce macéré ayant été exposé en même temps à l'oxygène atmosphérique, il nous a paru utile d'étudier de plus près l'action sur la

toxicité du macéré de certaines espèces rencontrées fréquemment dans les matières animales en décomposition.

10 cc. de macéré ont été additionnés d'une *parcelle de matières fécales humaines* et tenus à l'étuve à 30° pendant 4 jours. — Filtré sur porcelaine, le liquide parfaitement décomposé tue encore les lapins à haute dose.

Nous avons opéré de même avec 10 cc. de macéré ensemencé au moyen d'une *goutte de sang pourri* à l'air libre et 10 autres cc. additionnés d'une *goutte d'urines en pleine fermentation ammoniacale.* Ces milieux, après 4 à 8 jours, ont été filtrés et inoculés à la dose de 1, 0,1 et 0,01 cc.; tous les animaux ont succombé plus ou moins tardivement.

Enfin, des cultures ont été instituées avec du macéré stérilisé par filtration sur porcelaine et ensemencé avec des microbes divers : *B. prodigiosus*, *B. proteus liquefaciens*, *B. fluorescens putridus*, *B. coli.* Après 8 jours de culture, les milieux filtrés ont été inoculés à des lapins. Le tableau XIII donne les résultats de ces expériences.

On voit que des macérés absolument putréfiés se sont encore montrés toxiques à faible dose.

L'action des microbes saprogènes et de leurs produits sur le poison à l'état de dissolution n'est donc pas aussi marquée ni aussi générale qu'on pourrait se le figurer à priori.

Parmi les microbes essayés, la plupart paraissent être sans action sur le poison.

6. *Action des acides et des alcalis.* — Autant le principe actif parait peu altérable en solution acide autant il est instable dans les milieux alcalins.

Des volumes de 10 cc. de macéré, ayant une réaction acide faible équivalant à peu près à 0,02 cc. de solution sodique déci-normale, ont été additionnés d'acide tartrique et d'acide lactique, de manière à avoir des milieux à 1 0/0 et à 3 0/0; des mélanges d'acide chlorhydrique à 0,5 0/00 et à 1 0/00 ont également été préparés.

Ces solutions, essayées après 24 et 36 heures à 35°, se sont montrées parfaitement actives à des doses faibles équivalant à 0,001 cc. p. kg.

Une expérience parallèle faite avec divers alcalis a donné des résultats absolument différents.

5 cc. du macéré en question non neutralisés ont été additionnés à volume égal avec une solution de carbonate sodique de manière à avoir un milieu à 0,5 0/0, à 1 0/0 et 3 0/0. Des mélanges ont également été faits avec une solution normale d'ammoniaque dans la pro-



TABLEAU XIII.

Macéré décomposé à l'air.

DOSE EN CC. P. KG.	N° D'ORDRE	MODE D'INOCULATION	RÉSULTAT DE L'EXPÉR.	OBSERVATIONS
0,1	420	Inject. sous cut.	—	
0,5	421		—	
2	422		—	
		Macéré avec matières fécales humaines.		
0,01	480	Inject. sous-cut.	—	
0,1	481		+	Morts en 48 h. avec symptômes habituels de parésie, etc.
1	482		+	
		Macéré additionné de sang pourri.		
0,01	483	Inject. sous-cut.	+	Mort après 14 jours par cachexie.
0,1	484		+	» 4 » , sympt. caractérist.
1	485		+	» 2 » , » »
		Macéré additionné d'urines décomposées.		
0,01	486	Inject. sous-cut.	+	Morts en 48 heures.
0,1	487		+	
1	488		+	
		Macéré inoculé avec B. coli. — Aérobiose.		
0,01	430	Inject. sous-cut.	—	
0,1	431		+	Symptômes de parésie habituels, mort en 48 h.
1	432		+	
		Macéré inoculé avec B. coli. — Anaérobiose.		
0,01	433	Inject. sous-cut.	+	Les doses faibles tuent par cachexie.
0,1	434		+	A la dose de 1 cc. mort accélérée
1	435		+	par les produits du coli probablement.
		Macéré inoculé avec B. prodigiosus.		
0,01	490	Inject. sous-cut.	+	Morts en 48 heures. Sympt. caractérist.
0,1	491		+	
1	492		+	
		Macéré inoculé avec B. fluor. putridus.		
0,01	493	Inject. sous cut.	+	Morts en 48 heures. Sympt. caractérist.
0,1	494		+	
1	495		+	
		Macéré inoculé avec Proteus liquéfiant.		
0,01	496	Inject. sous cut.	+	Morts en 48 heures. Sympt. caractérist.
0,1	497		+	
1	498		+	

portion de 0,5 et 0,1 o/o. Après 24 et 48 heures, des doses cinquante et cent fois mortelles de ces liquides alcalinisés sont devenues presque innoffensives pour le lapin. Elles tuent quelquefois mais tardivement après avoir provoqué, quand l'alcalinisation est forte, de la suppuration ou de la gangrène des tissus sous-cutanés.

Un excès d'alcali agit pour ainsi dire instantanément. On dirait que la substance toxique et le corps alcalin se combinent et donnent naissance à un produit inerte. Déjà après 5 à 10 minutes, le macéré se trouve dépouillé de sa toxicité.

Mais le poison pourrait paraître inactif à cause de l'alcalinité exagéré du milieu; il n'agit peut-être que dans des milieux acides. L'expérience suivante prouve bien qu'il est devenu totalement inerte par l'action des alcalis en excès. Un macéré est neutralisé exactement avec une solution titrée d'acide tartrique après avoir été alcalinisé à la soude; d'autres macérés reçoivent un excès d'acide de 1 à 0,5 pour cent. Ces macérés neutres ou acides, inoculés à dose forte (1 à 5 cc.), se montrent dépourvus de toute toxicité.

Nous ne chercherons pas ici la cause de cette action remarquable des alcalins sur le poison du jambon; nous ferons seulement remarquer que l'addition de carbonate sodique au macéré, comme à une solution de la toxine du microbe botulinique, provoque un dégagement de fines bulles gazeuses, même après neutralisation préalable, et que le liquide ainsi traité dégage une odeur répugnante, très différente de son odeur butyrique primitive.

7. *Action de divers réactifs.* — Dans l'hypothèse où le principe toxique en question se rapprocherait des bases ptomaïniques, nous avons cru indiqué d'essayer l'action d'une série de réactifs qui dissolvent les ptomaïnes ou qui permettent de les obtenir par précipitation.

Nous nous bornons à indiquer ici quelques essais préalables entrepris en vue de rechercher si ces réactifs avaient une action sur la toxicité du milieu. Les essais faits en vue de rechercher méthodiquement des ptomaïnes et d'établir leurs rapports avec des bases connues telle que la *ptomatropine*, seront exposés plus loin (1).

Cinq cc. de macéré filtré sur porcelaine ont été additionnés d'un volume égal de *chloroforme*, d'*éther sulfurique*, de *benzol*, d'*alcool amylique* et

(1) Nous reportons à la IVe Partie de ce mémoire l'examen critique des résultats obtenus dans l'expertise chimique du jambon d'Ellezelles ordonnée par le Parquet et nous les comparerons alors avec ceux qu'a donnés la recherche des ptomaïnes d'une viande inoculée avec un fragment de ce jambon et jouissant de propriétés identiques.



vivement secoués à diverses reprises. Après 24 heures on a décanté le liquide qui surnageait et on l'a abandonné à l'évaporation. On a repris ensuite le résidu avec quelques cc. d'eau distillée et inoculé la solution à des lapins, des souris. Aucun animal n'a succombé.

D'autre part, le macéré agité avec de l'éther, de l'alcool amylique, du chloroforme, etc. a conservé toute son activité; il tue encore à la dose minimale habituelle.

Quoique le macéré eut une legère réaction acide, nous avons voulu savoir si, en lui donnant une acidité plus grande, on n'obtiendrait pas des sels plus solubles dans les dissolvants déjà essayés. Des macérés à 1 o/o d'acide tartrique et à 3 o/o, repris après 24 heures par de l'éther, du chloroforme, de l'alcool amylique ont donné des produits sans aucune activité.

Bien qu'à priori l'addition d'alcalins doive être évitée, puisque le poison paraît s'altérer en présence de ces corps dès qu'ils sont en excès, nous devions chercher à mettre en liberté les bases alcaloïdiques que le macéré pouvait contenir afin de mieux le dissoudre dans les divers réactifs. Ce sont surtout les extraits alcalins qui ont donné à von Anrep, comme nous l'avons exposé p. 267, la ptomaïne qui a passé jusqu'ici pour le principe toxique de l'ichtyosisme et du botulisme.

Un macéré a été additionné de bicarbonate jusqu'à indiquer environ 0,5 o/o d'alcalinité à la phénolphtaléine, puis agité avec de l'ether, du chloroforme, de l'alcool amylique. En opérant ainsi sur 50 cc. de macéré, qui contenaient assez de poison pour tuer en 24 heures cinquante mille lapins, les liquides d'extraction n'ont pas fourni une quantité suffisante de substance toxique pour tuer une seule souris.

Les agents précipitants les plus employés, tels que le *chlorure d'or, de platine et de mercure*, sont également incapables de donner des produits doués de propriétés toxiques semblables à celles du poison primitif. Loin de former avec lui une combinaison douée d'action, l'addition de ces réactifs détruit le principe toxique du jambon ou tout au moins le rend inerte. En mélangeant un cc. de solution à 1 o/o de chlorure d'or, de platine ou de mercure avec 20 cc. de macéré, on obtient un produit qu'on peut injecter au lapin a la dose de 1 à 2 cc. sans provoquer le moindre accident caractéristique.

Par contre l'*alcool, le tannin et les sels neutres*, tels que le sulfate d'ammoniaque, donnent des précipités qui ont les mêmes propriétés toxiques que le macéré.

En résumé, le *poison contenu dans le jambon d'Ellezelles se rapproche par la plupart de ses propriétés des substances, si peu connues au point de vue de leur nature*

chimique, qu'on désigne sous le nom de TOXINES. Comme le poison diphtérique, tétanique, etc. il perd son activité sous l'influence de températures peu élevées, de la lumière et de l'oxygène atmosphérique; il est insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, etc. et il dialyse avec difficulté. Il parait particulièrement sensible à l'action des alcalis, moins à celle des acides, et il est précipité par l'addition de l'alcool, des sels neutres, etc.

Les agents précipitants et dissolvants qui servent habituellement à l'extraction des ptomaïnes ne permettent guère d'obtenir des produits toxiques en quantité notable.

VIII. Expériences avec le jambon décomposé.

Bien que cette viande, malgré l'état de décomposition manifeste dans lequel elle se trouvait au moment où elle a été consommée, n'ait donné lieu à aucun accident, nous avons cru néanmoins indiqué d'essayer son action sur les animaux.

Il n'était pas sans intérêt de constater expérimentalement son innocuité puisqu'elle avait été salée et conservée dans des conditions identiques, en apparence, à celles auxquelles le jambon nuisible avait été soumis.

Un macéré des parties décomposées et des parties plus ou moins saines a été préparé comme pour les essais pratiqués avec le jambon dangereux. En outre, la viande a été administrée telle quelle en ingestion.

Le tableau XIV, ci-après, résume les résultats de ces expériences.

4 souris blanches ont été nourries pendant plusieurs jours avec des fragments de jambon décomposé. Une seule est morte après cinq jours sans aucune manifestation particulière. Aucune lésion apparente à l'autopsie.

4 rats ont mangé de même de grandes quantités de viande pourrie. Aucun n'a succombé.

A deux forts cobayes on a administré au moyen de la sonde œsophagienne 10 cc. d'un macéré préparé avec les parties altérées du jambon. Ces deux animaux n'ont pas semblé dérangés, de même que deux lapins qui avaient reçu 40 cc. de ce produit.

Inoculé sous la peau à la dose de 0,5 et 1 cc. à deux souris, et à deux rats, il a provoqué la mort de ces animaux en 48 heures. Ils n'ont pas eu des symptômes de parésie. A l'autopsie, nous avons trouvé de l'hyperémie intestinale, du foie, des reins, etc.

Ces mêmes produits introduits sous la peau de quatre cobayes (0,5 à 1 cc.) et quatre lapins (0,5 à 1 cc.) n'ont provoqué aucun phénomène morbide.

TABLEAU XIV.

DOSE EN CC.	Nº D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	MODE D'INFECTION	RÉSULTAT DE L'EXPÉRIENCE	OBSERVATIONS
	1	Souris	Ingestion	—	
	2	»	»	—	
	3	»	»	—	
	4	»	»	—	
	1	Rat	»	—	
	2	»	»	—	
	3	»	»	—	
	4	»	»	—	
10	5	Cobaye	Sonde œsophagienne	—	
10	6	»	»	—	
40	11	Lapin	»	—	
40	8	»	»	—	
0,5	5	Souris	Inj. sous-cutanée	+	*Ex. micr. et cultures aérobies* { Foie : rares micro coques, tétrades. Sang, id.
1	6	»	»	+	Mêmes résultats.
0,5	5	Rat	»	+	»
1	6	»	»	+	»
0,5	0	Cobaye	»	—	
1	29	»	»	—	
2	34	»	»	—	
0,5	13	Lapin	»	—	
1	22	»	»	—	
2	19	»	»	—	
5	18	Chat	»	—	
10	19	»	»	—	

Enfin, deux chats inoculés avec 5 et 10 cc. sont restés absolument bien portants.

Il ressort de l'innocuité relative du jambon décomposé, de son action peu spécifique sur les souris et les rats, de l'absence complète de phénomènes botuliniques dans les cas où il a provoqué la mort, que cette viande ne contenait pas de traces du poison qui abondait dans l'autre jambon.

Comme on ne peut guère admettre qu'il ait pu disparaître complètement par suite de processus de putréfaction consécutifs au salage, nous devons conclure que les deux jambons du même porc n'avaient pas subi les mêmes altérations.

Pour expliquer comment ces viandes ont pu se montrer si différentes dans leur action sur l'homme et les animaux, une seule hypothèse paraît acceptable. Le jambon nuisible était placé au fond de la cuve et plongeait dans une solution saline trop peu concentrée probablement; l'autre était hors de la saumure. *Le premier seul s'est trouvé dans des conditions qui permettent le développement des espèces anaérobies et l'accumulation de leurs produits toxiques.* Seul aussi, il a été trouvé envahi par des germes qui ne vivent qu'à l'abri de l'air. L'examen microscopique et les cultures ont décelé leur présence en grand nombre dans le tissu musculaire, etc. et nos expériences démontrent péremptoirement que ces microbes produisent une toxine douée d'une action identique à celle du poison contenu dans le jambon nuisible.

Les résultats obtenus par l'administration aux animaux des produits alimentaires, auxquels on a attribué les accidents d'Ellezelles, nous amènent aux conclusions suivantes :

1. Le jambon, mangé le 14 décembre 1895, contenait une substance toxique d'une extrême activité, donnant lieu chez plusieurs espèces animales et par les diverses voies d'administration, à des phénomènes nerveux et sécrétoires dont les analogies avec le syndrôme botulinique et les symptômes observés chez les malades sont frappantes.

2. Chez l'homme, comme chez les animaux, les troubles morbides provoqués par l'ingestion de cette viande semblent exclusivement dûs au poison qui y préexistait.

Les urines de deux malades gravement atteints ne contenaient pas de trace de ce toxique vers le septième jour; dans les organes d'une des victimes : foie, rate et reins, il faisait également défaut. Les macérés de ces organes ont pu être inoculés à haute dose sans provoquer aucune manifestation caractéristique.

Il ne paraît guère s'en former dans les voies digestives après ingestion, ni dans le sang, ni dans les organes : foie, rein, tissu nerveux, etc., quand on l'administre aux animaux.

3. Le poison en question diffère nettement des produits de putréfaction, que contenait le second jambon et dont l'action sur les animaux a été nulle ou très différente. Cette viande, d'ailleurs, a pu être ingérée par l'homme et les animaux sans occasionner aucun accident.



4. Les effets caractéristiques de la substance toxique, son activité extraordinaire, sa faible résistance à l'action de la température, de la lumière, etc., son altérabilité au contact des alcalis et de nombreux réactifs, le rapprochent des toxines microbiennes.

Il est hautement vraisemblable qu'il a pris naissance sous l'influence de micro-organismes spécifiques, qui ont végété dans le jambon pendant qu'il plongeait dans la saumure laquelle offrait des conditions favorables pour le développement des espèces anaérobies.

(La suite au prochain fascicule.)

Gand, 10 *février* 1897.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Les Glycéro-Phosphates.

Leur influence sur la nutrition intime et leur rôle physiologique dans l'organisme.

PAR

LE Dr H. DE STELLA.

Les glycéro-phosphates découverts en 1846 par GOBLEY dans le jaune d'œuf, ont acquis dans ces derniers temps une importance réelle. A en croire certains auteurs, ils semblent appelés à surplanter si pas à remplacer complètement tous les phosphates employés jusqu'à ce jour.

L'acide glycéro-phosphorique est un principe constituant des lécithines et nucléines, deux combinaisons organiques phosphorées que nous retrouvons dans chaque tissu animal et végétal et qui, sans doute, rentrent dans la catégorie des aliments indispensables à l'homme (BUNGE). Des expériences faites dans le laboratoire de HOPPE-SEYLER ont démontré que sous l'influence de la digestion pancréatique artificielle, les lécithines se dédoublent facilement en acide glycéro-phosphorique, en acide gras et en névrine, avec absorption d'eau. LIEBERMANN (1) a retiré du rein et du foie par des digestions artificielles, des nucléines qui, sous l'influence de certains réactifs chimiques, se dédoublaient en acide glycéro-phosphorique.

SONITSCHEWSKI, le premier, découvrit dans l'urine humaine l'acide phospho-glycérique; plus tard, LÉPINE et EGMONNET vinrent confirmer ses recherches. Fait digne de remarque, l'acide phospho-glycérique ne se trouve jamais qu'à l'état de traces dans l'urine. BÜLOW (2), par des

(1) *Neuere Untersuchungen über das Lecithalbumin;* Pflüger's Archiv, LIV, p. 573.

(2) BÜLOW : Pflüger's Archiv, Bd. 57.



recherches expérimentales minutieuses, a prouvé que les glycéro-phosphates, tant ceux que fabrique notre corps aux dépens des substances albuminoïdes (lécithines, nucléines), que ceux qu'on lui administre, sont décomposés par leur passage dans notre organisme. Une quantité très minime est éliminée comme telle avec les urines. PASQUALIS, de même, n'a trouvé que des traces d'acide glycéro-phosphorique dans l'urine, après ingestion de fortes doses de glycéro-phosphate de soude.

PASQUALIS, le premier, préconisa les glycéro-phosphates dans le traitement des maladies nerveuses. En 1894-95 ROBIN fit des recherches cliniques et expérimentales sur les glycéro-phosphates, dont il résuma les résultats en ce sens :

« Les glycéro-phosphates sont des agents thérapeutiques puissants, qui accélèrent la nutrition générale par l'intermédiaire de leur action sur le système nerveux. Ils reconnaissent la dépression nerveuse comme indication essentielle. »

Nous avons recherché l'influence des glycéro-phosphates sur la nutrition intime chez les animaux et leur rôle physiologique dans l'organisme.

I.

Technique. — Nous avons employé exclusivement le glycéro-phosphate de soude, produit très pur, préparé par M. JACQUEMEIRE de Villefranche.

Le glycéro-phosphate de chaux, employé sur un seul lapin, n'a pas donné les mêmes résultats. Nos lapins furent injectés tous les jours par une dose de à 0,20 gr. de glycéro-phosphate. Les chiens reçurent en ingestion, intimement mélangés à leurs aliments, 0,40 à 0,50 gr. de glycéro-phosphate.

Nos animaux sont tenus dans des cages spéciales, permettant de récolter séparément les urines et matières fécales. Ils sont soumis à un régime constant de façon à obtenir un équilibre de nutrition parfait. Nous nous assurons par des analyses de quelques jours que cet équilibre est obtenu avant de commencer nos expériences. Les urines sont analysées tous les jours; les matières fécales tous les deux jours. L'urée est dosée par la méthode de DEPAIRE; les chlorures sont dosés par la méthode volumétrique de MOHR; les phosphates, par la méthode à l'acétate d'urane, la teinture de cochenille servant d'indicateur. La recherche de l'azote dans l'urine et les matières fécales s'est effectuée par la méthode de KJELDAHL.

EXPÉRIENCES.

A. *Sur les lapins.*

1re EXPÉRIENCE.

DATE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN c^3	P^2O^5 PAR JOUR	URÉE PAR JOUR	NaCl PAR JOUR	REMARQUES
1	2,715	104	0,373	1,147	0,400	
2	2,700	140	0,385	1,286	0,350	
3 et 4	2,720	175	0,533	2,010	0,437	
5	2,725	118	0,395	1,083	0,393	
6	2,740	104	0,334	1,261	0,239	
7	2,730	90	0,370	0,759	0,180	
8	2,725	124	0,363	1,060	0,310	
9	2,735	140	0,472	1,090	0,350	
Totaux		995	4,225	9,686	2,659	
1	2,740	130	0,472	1,190	0,250	L'injection fut faite tous les jours à partir du neuvième.
2	2,730	202	0,833	1,725	0,504	
3	2,745	134	0,720	1,333	0,310	
4 et 5	2,750	258	1,032	2,074	0,645	
6	2,755	118	0,440	1,105	0,385	
7	2,740	135	0,469	1,077	0,405	
8	2,750	94	0,799	1,015	0,329	
9	2,755	184	0,690	1,574	0,736	
Totaux		1247	5,455	11,093	3,564	

2e EXPÉRIENCE.

DATE	POIDS DE L'ANIMAL	QUANTITÉ D'URINE EN c^3	P^2O^5 PAR JOUR	URÉE PAR JOUR	NaCl PAR JOUR	REMARQUES
1 et 2	2,153	105	0,260	0,836	0,440	
3	2,132	108	0,162	0,597	0,346	
4	2,160	72	0,108	0,507	0,252	
5	2,125	100	0,162	0,804	0,300	
6	2,110	80	0,130	0,442	0,240	
7	2,125	60	0,140	0,304	0,230	
Totaux		525	0,962	3,490	1,908	
8	2,105	130	0,375	0,882	0,341	Le lapin fut injecté tous les jours à partir du septième.
9 en 10	2,145	222	0,605	1,658	0,710	
11	2.98	80	0,440	0,442	0,480	
12	2,115	130	0,330	0,663	0,440	
13	2,100	80	0,420	0,603	0,480	
14	2,120	100	0,425	0,653	0,420	
Totaux		742	2,595	3,901	2,871	

3e EXPÉRIENCE.

Dans cette expérience nous avons dosé exactement par la méthode de Kjeldahl l'azote éliminé par l'urine et les matières fécales, soit durant 7 jours chez un lapin normal et 7 jours sur ce même lapin injecté de glycéro-phosphate.

DATE	N. DANS L'URINE EN 24 HEURES	N. DANS LES MATIÈRES FÉCALES EN 48 HEURES	REMARQUES
1 et 2	0.642	0,664	
3	0,430		
4	0,389	0,578	
5	0,390		
6	0,357	0,744	
7	0.435		
8	0,430	0,908	
Totaux.	3,074	2,894	
9 et 10	1,197	0,525	Le lapin fut injecté à partir du huitième jour.
11	0,627		
12	0,434	0,570	
13	0,672		
14	0.434	0,650	
15	0,525		
16	0,435	0,580	
Totaux.	4,324	2,325	

B. *Sur les chiens.*

4e EXPÉRIENCE.

DATE	QUANTITÉ D'URINE EN c^3	P^2O^5 PAR JOUR	URÉE PAR JOUR	NaCl PAR JOUR	REMARQUES
1	64	0,480	1,994	0,960	
2	90	0,596	3,503	1,350	
3	144	0,486	2,388	0,870	
4	114	0,570	2,463	0,862	
5	86	0,548	3,236	1,290	
6	100	0,637	2,965	1,100	
7	80	0,450	2,131	0,960	
8	86	0 473	2,696	0,903	
Totaux.	764	4.240	21.376	8,295	
9	128	0,864	3,280	1,728	Le chien reçut le glycéro-phosphate de soude à partir du huitième jour.
10	160	1,080	3,226	1,120	
11	116	0,638	2,623	1,334	
12	106	0,609	2,290	1,345	
13	78	0,549	2,550	0,936	
14	56	0,546	2,504	2,145	
15	116	0,580	2,157	0.805	
16	110	0,866	4,312	1,705	
Totaux.	870	5 732	22,942	11,118	

Ces diverses expériences nous enseignent des faits intéressants. Nous voyons tout d'abord, et cela d'une façon constante, la quantité d'urine s'élever sous l'influence des glycéro-phosphates, tant en injection chez les lapins qu'en ingestion chez le chien.

Les phosphates et les chlorures excrétés ont augmenté dans une proportion sensible, surtout dans les expériences I et II sur les lapins. Chez le chien cette augmentation est beaucoup moins prononcée. Disons que l'influence du glycéro-phosphate semble beaucoup plus prononcée quand ce produit est donné en injection hypodermique. Des expériences de contrôle sur le lapin confirmaient ce fait.

L'urée a subi également une augmentation assez sensible dans l'expérience I, moins prononcée dans les expériences suivantes. Ce fait, d'ailleurs, est pleinement confirmé par le dosage d'azote dans l'expérience III, qui nous indique une augmentation. d'azote dans l'urine après administration de glycéro-phosphate.

Toutes nos expériences donnent raison à Robin quand il dit : « que les glycéro-phosphates accélèrent les échanges nutritifs envisagés d'une manière générale, aussi bien ceux de la matière organique que ceux de la matière inorganique avec, peut-être, une certaine prédominance pour ces derniers. Ils favorisent, dit cet auteur, le courant d'assimilation des matières albuminoïdes et leur intégration cellulaire. » Favorisent-ils aussi l'absorption des matières albuminoïdes? C'est ce que nous avons voulu rechercher dans l'expérience III. La quantité d'azote dans les matièrès fécales a baissé après administration de glycéro-phosphate, mais les différences se chiffrent par centigrammes. Il est vrai qu'à priori, nous ne devions pas nous attendre à des résultats plus probants. La quantité d'azote dans les matières fécales varie si peu chez un même lapin, que nous pouvons croire que cet animal retire de sa ration quotidienne le maximum de matières albuminoïdes. Si l'absorption des matières albumi- noïdes ne semble pas trop augmentée, il est certain cependant comme nous le disions plus haut avec Robin, que les glycéro-phosphates augmentent parallèlement les actes de l'assi milation et de la désassimilation azotée. Il pent sembler étonnant que dans les expériences I et II malgré une perte d'eau plus abondante et une desassimilation plus active, les lapins ne perdent pas en poids. Mais nous ignorons si les glycéro-phosphates n'exercent pas une action inhibitive sur .l'élimination des vapeurs d'eau et même de l'anhydride carbonique par la voie pulmonaire, et sur l'élimination de l'eau avec les matières fécales.

Le dosage des chlorures, des phosphates et de l'urée ne pourrait avoir la prétentention de nous donner à lui seul une idée exacte du bilan nutritif de l'animal En effet, qu'advient t-il des hydrates de carbone et de la fixation des graisses au sein des tissus?

II.

Quel est le rôle physiologique des glycéro-phosphates dans l'organisme?

Nous avons remarqué que les phosphates ont augmenté dans une proportion sensiblement supérieure à celle des autres excréta. Cela tient sans aucun doute à ce que les glycéro-phosphates sont décomposés au sein de l'organisme et éliminés en grande partie sous forme de phosphates. Cette élimination n'est cependant pas complète. Il résulte des recherches très minutieuses de SANSON, qui a établi des rapports exacts entre l'acide phosphorique ingéré sous forme de glycéro-phosphates et l'acide phosphorique éliminé par les matières fécales et les urines, qu'une partie au moins était retenue dans les tissus. Quel est le rôle et la destinée de ces glycéro-phosphates retenus dans l'organisme?

L'essentiel serait de savoir si les lécithines et les nucléines de nos tissus proviennent des lécithines et nucléines des aliments, ou si elles sont un produit synthétique d'autres matériaux. Nous ne savons pas si une partie des lécithines est résorbée comme telle, ou bien si ses produits de décomposition, après la digestion pancréatique, se réunissent de nouveau après leur assimilation (BUNGE). Les nucléines restent réfractaires tant à la digestion gastrique qu'à la digestion pancréatique. On a trouvé de grandes quantités de nucléine dans les fèces de chien. Nous ne savons cependant pas si la nucléine est absolument inassimilable.

Des observations de MIESCHER sur les œufs du saumon du Rhin, il résulte que la production par synthèse dans l'organisme des nucléines, aussi bien que des lécithines, est un fait certain. Cela étant, si d'un côté les glycéro-phosphates sont un principe constituant des lécithines et nucléines, si de l'autre une partie des glycéro-phosphates ingérés comme tels sont retenus dans l'organisme (SANSON), nous admettons facilement que ces derniers contribuent à la formation par synthèse des lécithines et nucléines.

A notre avis, ce dernier fait doit nous expliquer le mode d'action des glycéro-phosphates. Déjà PASQUALIS et ROBIN reconnaissaient à ces produits une influence élective sur le système nerveux. Ce sont, dit

Robin, « les médicaments de la dépression nerveuse. » Cette action s'explique si, comme je le disais tantôt, nous admettons que les glycéro-phosphates contribuent à la synthèse des lécithines. Générateurs d'une substance fondamentale des nerfs et cellules nerveuses, les glycéro-phosphates doivent activer les fonctions de tous nos organes en tonifiant le système nerveux dont ils réparent les pertes.

Nous possédons plusieurs observations personnelles qui confirment pleinement cette manière de voir. L'administration des glycéro-phosphates nous a donné des succès réels dans des cas de surmenage intellectuel avec fatigue générale, céphalée et paresse des facultés intellectuelles ainsi que dans des cas de neurasthénie succédant à une dyspepsie grave.

CONCLUSIONS.

1° Les glycéro-phosphates modifient la nutrition intime en favorisant les processus de l'assimilation et de la désassimilation.

2° Une partie des glycéro-phosphates est assimilée et retenue comme telle dans nos tissus où, très probablement, elle entre dans la formation synthétique des lécithines et des nucléines.

Gand, 8 *janvier* 1897.



11. L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium (1)

PAR

J. F. HEYMANS & PAUL MASOIN.

Dans un travail récent (2), LANG démontra nettement l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du cyanure de potassium.

Dans une *première série* d'expériences, le cyanure est injecté sous la peau, le contre-poison étant administré par la voie intraveineuse. LANG a pu, de cette manière, administrer une dose de cyanure plus de deux fois mortelle (3).

Dans une *deuxième série* d'expériences, le poison et le contre-poison sont tous deux administrés par la voie sous-cutanée; la puissance d'action de l'hyposulfite est — ce sont les termes de LANG — « pour ainsi dire nulle ».

Dans une *troisième série* d'expériences, tandis que le poison est introduit dans l'estomac, l'hyposulfite étant donné par la voie sous-cutanée, on peut administrer du cyanure de potassium jusqu'à concurrence d'une dose trois à quatre fois mortelle.

---

(1) Cfr. Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique, octobre 1896.

(2) LANG : Arch. f. exper. Path. und Pharmak., 1895, p. 75.

(3) La dose quatre fois mortelle indiquée par LANG dans ses conclusions (p. 93), repose sur une erreur, attendu qu'on ne peut additionner deux doses données à seize minutes d'intervalle et diviser le total par la dose mortelle, ainsi que le fait l'auteur (expérience 8, page 79 de son mémoire).

Dans une *quatrième série* d'expériences, le poison est administré par voie stomacale, l'hyposulfite, au contraire, étant injecté directement dans une veine (veine marginale de l'oreille). On peut, dans ces conditions, élever la quantité de cyanure jusqu'à cinq fois la dose mortelle.

Dans une *cinquième série* d'expériences, le cyanure de potassium et l'hyposulfite sont administrés par la voie stomacale. On peut de cette manière élever de une fois et demie la dose mortelle de cyanure.

Le tableau suivant résume les expériences de LANG :

POISON administré par la voie	CONTRE-POISON administré par la voie	ACTION ANTITOXIQUE
Sous-cutanée.	Sous-cutanée.	Presque nulle.
Stomacale.	Stomacale.	Une fois et demie la dose mortelle.
Sous-cutanée.	Intraveineuse.	Plus de deux fois la dose mortelle.
Stomacale.	Sous-cutanée.	Plus de quatre fois la dose mortelle.
Stomacale.	Intraveineuse.	Cinq fois la dose mortelle

Une conclusion générale se dégage de l'examen de ce tableau : l'hyposulfite de soude agit avec une puissance d'action d'autant plus considérable que la voie d'absorption du contre-poison, comparée à celle choisie pour le poison, a été plus rapide.

Il est à remarquer que dans son travail, LANG ne cite qu'une seule expérience (nº 56, série III) dans laquelle l'hyposulfite a été administré deux minutes après le cyanure donné par voie stomacale. Dans tous les autres essais, l'hyposulfite a été administré soit avant, soit après le cyanure; dans ce dernier cas, le temps écoulé entre le moment de l'administration du poison et celui du contre-poison varie seulement de quelques secondes à une minute, à une minute et demie. Si, d'autre part, nous tenons compte du fait que LANG ne cite aucune expérience où l'hyposulfite a été administré alors que de graves symptômes avaient apparu, on a le droit de se demander si l'hyposulfite possède une action *curative* de l'intoxication, les expériences de LANG démontrant uniquement l'existence d'une action *préventive*; du reste, en aucun endroit de son mémoire, cet auteur ne dit que l'hyposulfite fait disparaître les symptômes de l'intoxication (1).

Quand nous disions, dans notre mémoire sur les dinitriles (2), que

(1) « Nur jene Applicationsweise des Gegengifts, dit-il (*loc. cit.*, p. 93), hat Aus- « sicht auf Erfolg, welche es diesem ermöglicht, früher oder doch gleichzeitig an der « gefährdeten Stelle, in den Zellen der lebenswichtigen Organe, einzutreffen. »

(2) Archives de pharmacodynamie, 1896, vol. III, p. 151.

Lang avait démontré seulement l'action préventive, nous nous appuyions non seulement sur une étude approfondie des expériences de cet auteur, mais aussi sur des expériences personnelles qui nous amenaient à conclure que, de fait, l'hyposulfite ne possède pas d'action curative sur l'intoxication proprement dite par le cyanure.

Ainsi que nous venons de le signaler, la rapidité de l'absorption exerçant un rôle capital, il est de toute nécessité, pour élucider cette question, d'éliminer ce facteur. C'est pourquoi, dans toutes les expériences dont il sera question plus loin, le poison, comme le contre-poison, ont été administrés par voie intraveineuse; c'est le seul mode d'administration qui convienne, nous paraît-il, pour la solution de la question posée, les autres méthodes (*per os* et la voie hypodermique) ne permettant pas de dissocier l'action préventive de l'action éventuelle curative.

Indiquons aussitôt le plan de nos recherches.

Dans une première série d'expériences, nous avons déterminé la dose mortelle du cyanure de potassium (calculé en acide cyanhydrique) en injection intraveineuse.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons recherché jusqu'à quel moment extrême on pouvait retarder l'injection de l'hyposulfite avec espoir de sauver l'animal.

Dans une troisième série d'expériences, nous avons déterminé dans quelles limites de temps variait la durée de l'intoxication pour une dose qui, sans être mortelle, se rapprochait considérablement de celle-ci.

Dans une quatrième série d'expériences enfin, nous avons recherché si l'hyposulfite injecté lorsque l'intoxication s'est nettement établie, est capable de raccourcir la durée moyenne de celle-ci.

Disons ici que nos recherches ont porté sur le lapin; l'injection était pratiquée dans l'une des veines marginales de l'oreille avec une vitesse moyenne (vingt à vingt-cinq secondes environ pour 1 centimètre cube); la concentration de la solution employée était d'environ 1 o/oo (calculée en acide cyanhydrique); au moment de s'en servir, le titrage en était fait à l'aide de la méthode de Liebig (nitrate d'argent).

I.

Tableau indiquant la dose mortelle de KCN *en injection intraveineuse. (Calculée en* HCN.*)*

Numéro	Poids	Quantité de HCN administrée	Quantité de HCN par kilogramme d'animal	+ survie — mort	Observations
	kg.	mg.	mg.		
1	1,030	0,11	0,10	—	Rien de spécial.
2	1,050	0,22	0,20	—	Légère intoxication.
3	1,260	0,38	0,30	—	Intoxication de moyenne intensité (dix minutes environ).
4	0,690	0,22	0,31	—	Intoxication grave.
5	1,015	0,35	0,35	—	Id.
6	1,535	0,57	0,37	—	Intoxication très grave (vingt minutes environ).
7	1,350	0,55	0,40	+	Après deux minutes environ, arrêt définitif de la respiration.
8	1,360	0,55	0,40	+	Moins d'une minute.
9	1,055	0,44	0,41	+	Intoxication très grave (sept minutes ; se remet, puis succombe endéans les douze heures.
10	1,265	0,55	0,43	+	Après une minute et demie environ.

Donc, 0 mgr. 40 — 0 mgr. 43 d'acide cyanhydrique (sous forme de cyanure de potassium) constituent, pour 1 kilogr. de lapin, une dose déterminant le plus souvent l'arrêt respiratoire endéans trois minutes (1).

Comme on sait, la dose mortelle par voie hypodermique est d'environ 2 — 2,5 — 3 milligr. par kilogr. (Lang) ; cette différence de toxicité s'explique, d'une part, par le retard de l'absorption hypodermique, d'autre part, par la courte durée de l'intoxication par le cyanure ; à son tour, elle nous explique l'action antitoxique préventive de l'hyposulfite si variable d'après le mode d'administration du cyanure.

(1) Il est à remarquer cependant que l'on rencontre parfois des animaux chez lesquels le cyanure injecté même à dose franchement mortelle, détermine des accidents relativement tardifs (quelques minutes à plusieurs heures), auxquels ils succombent d'ailleurs. Nous avons, dans nos expériences de désintoxication, éliminé ces cas exceptionnels sur la cause desquels nous ne pouvons nous prononcer avec assurance.

II.

Cette dose (0 mgr. 40 à 0 mgr. 45 de HCN par kilogr.) étant donnée par voie intraveineuse, jusqu'à quel moment pouvons-nous retarder l'injection intraveineuse de l'hyposulfite de soude et sauver l'animal?

Pour répondre à cette question, nous avons administré à une série de lapins des doses sûrement mortelles de KCN (0 mgr. 45 de HCN par kilogr.), suivies à des intervalles de temps variables d'une injection de 1 cc, ou plus, d'hyposulfite de soude (solution moléculaire anhydre à 158 0/00).

Le tableau suivant résume les essais auxquels nous nous sommes livrés.

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ DE HCN PAR KILOGRAMME	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE INJECTÉE	APRÈS LE CYANURE	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
	kg.	mg.				
1	0,835	0,46	0,5 cc.	30 secondes	—	
2	0,720	0,46	1 cc.	30 »	—	
3	0.720	0,46	»	45 »	—	
4	1,350	0,41	»	45 »	+	1m 10″ après l'injection d'hyposulfite.
5	0,930	0,42	»	45 »	—	
6	2,280	0,46	»	1m15″	—	
7	0,900	0,50	2 cc.	1m20″	+	Cœur bat encore sensiblement 35″ au moins après l'injection d'hyposulfite.
8	0,855	0,41	1 cc.	1m30″	—	
9	1,170	0.46	»	1m40″	—	
10	0,820	0,47	»	1m55″	+	30 à 35 secondes.
11	1,320	0,44	2 cc.	1m45″ à 2m45″	—	
12	0,775	0,40	3 cc.	2m à 2m55″	—	
13	1,180	0,44	1 cc.	2 minutes	+	Cœur bat encore 2 minutes au moins après l'injection d'hyposulfite.
14	0,780	0,49	2 cc.	2 »	+	Id.

Donc, en donnant par voie intraveineuse une dose dépassant à peine de 10 à 15 0/0 la dose mortelle, l'hyposulfite de soude ne prévient plus la mort s'il est administré plus de deux minutes après le cyanure, alors même que le cœur continue à battre plusieurs minutes après l'injection d'hyposulfite.



D'ailleurs, l'action préventive de l'hyposulfite injecté préalablement dans le sang est relativement minime vis à vis du cyanure porté directement aussi dans le sang. Dans le tableau ci-dessous, nous consignons quelques expériences portant sur des lapins qui avaient été préalablement (15 à 30 minutes) saturés d'hyposulfite de soude par voie intraveineuse. Malgré cette condition si avantageuse, on ne peut injecter, sans tuer l'animal, qu'environ deux fois la dose mortelle de HCN, soit 0 mgr. 80 par kilogr., tandis que l'on peut donner par voie hypodermique à un animal non hyposulfité jusqu'à 2 milligr. à 2 mgr. 5 de HCN (sous forme de cyanure), et cela sans le tuer (1).

NUMÉRO	POIDS	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE INJECTÉE	QUANTITÉ DE HCN INJECTÉE	RAPPORT A LA DOSE MORTELLE	— SURVIE + MORT	OBSERVATIONS
			mgr.			
1	2 570	8 gr.	1,404	1 1/2 fois la dose mortelle	—	Accidents très graves; même arrêt respiratoire passager.
2	2,500	8 »	1,964	2 »	—	Dyspnée intense; n'est pas tombé.
3	2,820	9 »	2,808	2 1/2 »	+	Après 3 minutes environ.
4	1,190	2,5 »	1,404	3 »	+	Id.

III.

Nous avons vu plus haut que la dose mortelle par voie intraveineuse était de 0 mgr. 40 à 0 mgr. 45 par kilogr.; la dose de 0 mgr. 35 par kilogr., constitue une dose déterminant une intoxication grave, mais qui n'a jamais provoqué la mort dans les nombreuses expériences que nous avons instituées.

Établissons par une série d'expériences quelle est la durée moyenne de l'intoxication que provoque la dose de 0 mgr. 35; le temps est compté depuis le moment de l'injection jusqu'à l'instant où l'animal se remet spontanément sur pattes.

(1) Nous avons également répété les expériences de PREYER consistant à pratiquer la respiration artificielle chez les lapins qu'on intoxique par le cyanure; nous avons pu, dans ces conditions, injecter par voie intraveineuse jusque 0,9 mgr. de HCN par kilogramme sans tuer l'animal; par conséquent, la désintoxication physiologique avec le concours de la respiration artificielle dépasse même l'action antitoxique préventive de l'hyposulfite.

NUMÉRO	POIDS DU LAPIN	QUANTITÉ DE HCN INJECTÉE	RAPPORT PAR KILOGR. D'ANIMAL	DURÉE DES ACCIDENTS
	kg.	mg.	mg.	
1	0,775	0,25	0,32	10 minutes
2	1,215	0,40	0,34	11 »
3	1,770	0,60	0,34	12 1/2 »
4	1,147	0,39	0,34	15 »
5	1,290	0,45	0,35	10 1/2 »
6	1,015	0,35	0,35	10 1/2 »
7	0,850	0,30	0.35	18 »
8	1,535	0,57	0,37	20 »

D'après ces données, on peut affirmer que pour une dose de o mgr. 35 de HCN par kilogr. d'animal, la durée de l'intoxication, tout en oscillant dans des limites assez notables, n'est pas inférieure à dix minutes.

IV.

Voyons si, à l'aide de l'hyposulfite de soude administré par voie intraveineuse (1 cc. ou plus d'une solution à 158 o/oo) au moment où l'intoxication est plus ou moins développée, il y a moyen d'abréger la durée moyenne de celle-ci.

NUMÉRO	POIDS DU LAPIN	QUANTITÉ DE HCN PAR KILOGRAMME	QUANTITÉ D'HYPOSULFITE	MOMENT D'INJECTION	DURÉE DES ACCIDENTS
	kg.	mg.			
1	1.290	0,35	1 cc.	Après 30 secondes	10 1/2 minutes
2	2,370	0.337	»	» 60 »	13 »
3	0,965	0,351	»	» 90 »	13 »
4	0,850	0,353	»	» 90 »	18 »
5	0,810	0,37	4 »	» 10 »	9 »
6	0,680	0,369	»	» 45 »	10 »
7	0,860	0,350	»	» 45 »	16 »
8	1,500	0,333	14 »	» 45 »	27 »
	2,120	0,353	12 »	» 60 »	11 »



Le tableau qui précède montre donc que l'hyposulfite injecté, même en quantité considérable, lorsque les accidents sont développés, n'abrège pas la durée moyenne de ceux-ci, n'empêche pas même dans certaines expériences que l'intoxication une fois établie, ne se prolonge pendant vingt-sept minutes (exp. 8).

A l'appui de notre thèse, nous pouvons d'ailleurs invoquer les expériences de LANG (1) lui-même, dans lesquelles le cyanure et l'hyposulfite ont été administrés tous deux par voie hypodermique. Comme le dit cet auteur (p. 84), l'action antitoxique est « à peu près nulle dans ce cas », à moins d'injecter de l'hyposulfite plusieurs minutes avant le cyanure. La cause en serait, d'après lui, dans l'absorption plus lente de l'hyposulfite par rapport à celle du cyanure. Mais dans les cinq expériences avec issue fatale qu'il cite (p. 84), les animaux sont morts respectivement quatre, sept, neuf, douze et trente minutes même après le moment d'injection de l'hyposulfite. Il est impossible d'admettre qu'après trente minutes l'hyposulfite, s'il était curatif, n'ait pas encore été absorbé en quantité suffisante pour abaisser la dose mortelle de 1 milligr. (expérience nº 43, p 84).

Par conséquent, l'hyposulfite est sans action sur le cyanure déjà agissant. Il est essentiel, en effet, de se rappeler que le cyanure administré par voie intraveineuse, se distribue d'abord uniformément dans le sang, une infime partie seulement. — celle qui s'est portée sur les centres respiratoires et circulatoires — déterminant directement ce que nous appellerions les premiers symptômes plus ou moins graves de l'intoxication. Nous considérons que l'hyposulfite injecté après le cyanure, alors que l'intoxication est déjà manifeste, n'exerce d'action utile que sur la portion circulante de poison, non encore agissante. Quant à la partie agissante, elle poursuit son action et l'hyposulfite est incapable de modifier cette dernière en quoi que ce soit : l'évolution de l'intoxication et de la désintoxication physiologiques se poursuit avec sa durée et ses caractères normaux.

L'hyposulfite constitue donc, ainsi que les expériences de LANG le prouvent, un agent préventif ou inhibitif de l'intoxication par le cyanure de potassium, agent puissant exerçant son action après absorption même du poison (en quoi il est comparable uniquement aux antitoxines), peut-être même après pénétration, mais avant combinaison du poison dans les cellules; nos expériences démontrent, croyons-nous, que l'hyposulfite n'est pas un agent curatif de l'intoxication proprement dite, c'est-à-dire n'est pas capable de faire disparaître l'intoxication existante.

(1) LANG : Loco citato.



Dans notre mémoire sur les dinitriles, nous avons démontré que ce même hyposulfite de soude possède vis-à-vis des dinitriles, et surtout vis-à-vis du nitrile malonique, les propriétés d'un contre-poison curatif. Cette différence d'action antitoxique se comprend si l'on tient compte des fonctions chimiques si différentes dont sont doués ces corps. D'ailleurs, le processus de la désintoxication ne consiste pas uniquement dans la sulfuration de CN en CNS; ainsi que l'a déjà dit Lang (p. 97) : « Dieser Entgiftungsvorgang stellt somit keine einfache chemische Wechselwirkung (1) dar, wie sie nach den Versuchen von Pascheles stattfindet, sodern vollzieht sich unter Mitwirkung von Functionen des Organismus. »

Gand, 6 *février* 1897.

(1) C'est-à-dire une réaction chimique simple, car les synthèses vitales sont également de simples réactions chimiques.



TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

12. Du rôle de l'oxygène dans la coloration du sang pendant l'intoxication par le cyanure de potassium (1)

PAR

PAUL MASOIN ET R. VERBRUGGE.

Au cours des travaux entrepris sous la direction de M. le professeur J. F. HEYMANS sur l'intoxication par le cyanure de potassium, les mono- et les dinitriles, nous avons été amenés à examiner le point de savoir si la présence de l'oxygène constituait un facteur nécessaire pour la production de la coloration rouge cerise que prend le sang veineux dans l'intoxication par la première de ces substances.

A notre connaissance, ce point de la question si vaste et si intéressante de l'intoxication par le KCN n'a pas été traité; nous avons cherché par quelques séries d'expériences à combler cette lacune.

Indiquons aussitôt la marche et le procédé suivis dans nos recherches.

Deux grenouilles, dont l'une servant de témoin, étaient fixées sur une planchette commune, le cœur étant mis largement à découvert par une ouverture pratiquée à la paroi antérieure du thorax. Introduites dans une atmosphère de gaz carbonique, d'azote ou d'hydrogène, on pouvait aisément constater à n'importe quel moment de l'expérience les modifications de coloration présentées par le cœur.

Dans une première série d'expériences, l'une des grenouilles était

(1) Extr. des Annales de la société de médecine de Gand, 1896.

préalablement intoxiquée par le KCN (1); lorsque la coloration rouge cerise caractéristique pour l'intoxication cyanhydrique était établie, les grenouilles étaient placées dans le milieu gazeux; un dispositif expérimental particulier permettait de pratiquer cette opération sans que de l'air puisse s'y introduire en même temps.

Dans une seconde série d'expériences, les grenouilles étant placées dans l'atmosphère gazeuse, et l'état asphyxique étant établi, l'une d'elles recevait du KCN en injection dans l'un des sacs lymphatiques.

GAZ CARBONIQUE.

CO_2 était obtenu par action du HCl dilué sur le $CaCO_3$.

I A)	**Grenouille A.**	**Grenouille B** (témoin).
o h o m.	Injection d'une demi-dose mortelle de KCN (2,5 mgr.).	Normale.
9 m.	Battements cardiaques considérablement ralentis; la coloration rouge caractéristique apparaît.	
10 m.	La coloration caractéristique existe nettement.	
	Placées dans le CO_2.	
	Le cœur demeure plus rouge que celui de B, l'est cependant moins qu'avant d'être placée dans CO_2; muscles légèrement roses.	La cyanose apparaît rapidement; les muscles prennent une teinte grise.
16 m.	Retirées du CO_2.	
	La coloration retourne rapidement chez toutes deux à l'état primitif.	
29 m.	Placées dans le CO_2.	
	La teinte rouge faiblit; la cyanose n'apparaît pas de loin aussi intense que chez B.	En moins d'une minute le cœur devient noir.
31 m.	Retirées du CO_2.	
	Reviennent en une minute environ à l'état antérieur.	
33 m.	Placées dans le CO_2.	
35 m.	Le cœur se fonce, mais pas autant que chez B; des convulsions apparaissent.	Cyanose et bientôt convulsions.
41 m.	Muscles encore rosés.	Muscles gris cendré.
42 m.	Retirées du CO_2.	

(1) La dose mortelle du KCN chez la grenouille s'élève à 0,15 mgr. environ par gramme d'animal (HEYMANS et P. MASOIN, *Archives de Pharmacodynamie*, 1896, vol. III, fasc. I-II, p. 85).



B) *Expérience analogue.*

	A.	B (témoin).
o h o m.	Injection intrapéritonéale de 11 mgr. de KCN.	
10 m.	Arythmie; coloration rouge caractéristique.	
	Placées dans le CO_2.	
13 m.	La coloration du cœur se fonce chez toutes deux mais notablement moins chez A que chez B; retirées quelques instants (30 secondes environ) du CO_2; replacées aussitôt.	
18 m.	La différence de coloration entre les deux cœurs est encore très nette.	
22 m.	Même état.	Vit encore; cyanose totale.
28 m.	Morte; les oreillettes et le ventricule ont une coloration manifestement moins foncée que B.	

II

	A.	B (témoin).
o h o m.	Placées dans le CO_2.	
1 m.	Cyanose intense.	
3 m.	Injection d'une dose de KCN légèrement supérieure à la dose mortelle (4 mgr.).	
10 m.	Coloration cyanotique comme B.	
20 m.	Morte. Ventricule en systole. Oreillettes foncées en diastole. Ventricules légèrement moins foncés.	Cœur considérablement ralenti, cyanose intense. 30 m. Vit encore un peu.

AZOTE.

Une atmosphère d'azote était obtenue par absorption de l'oxygène de l'air à l'aide de l'acide pyrogallique et de la soude caustique; le volume gazeux était ensuite introduit dans une cloche préalablement remplie d'eau.

Nous extrayons de nos protocoles les expériences suivantes.

I

	A.	B (témoin).
	Injection de 5 mgr. de KCN dans le sac lymphatique abdominal. 10 minutes après, la coloration rouge caractéristique existe manifestement.	
o h o m.	Placées dans l'azote.	
5 m.	Pas d'apparence de cyanose.	Cyanose certaine, progresse rapidement
8 m.	Id.	
11 m.	La teinte rouge s'atténue légèrement.	Cyanose profonde.

20 m.	Coloration sensiblement stationnaire; elle est de loin beaucoup plus rouge que chez B.	
30 m.	La différence persiste dans le même sens.	
35 m.	Retirées de l'azote, elles reviennent rapidement à l'état primitif.	

II a)

	A.	**B** (témoin).
0 h 0 m.	Placées dans l'azote.	
6 m.	La cyanose s'établit rapidement.	
9 m.	Injection de 1 ctgr. de KCN dans le sac lymphatique abdominal.	
11 m.	Cœur nettement cyanosé; ralentissement considérable.	
16 m.	Cyanose persiste.	Cyanose profonde; battements cardiaques rapides.
17 m.	Retirées de l'azote.	
22 m.	La coloration rouge spéciale apparaît rapidement; convulsions peu après.	

b) *Expérience analogue.*

	A.	**B** (témoin).
0 h 0 m.	Placées dans l'azote.	
2 m.	La cyanose s'établit.	
10 m.	Injection de 6 mgr. de KCN.	
12 m.	Cœur ralenti, irrégulier.	
	Coloration identique chez toutes deux : demi-cyanose.	
19 m.	Paraît moins foncé que B; cyanose notable cependant.	
44 m.	Se différencie nettement de B; sa coloration est un peu moins foncée que pour B.	Nettement cyanosé, mais à un degré moins intense que dans CO_2.
49 m.	Injection d'une nouvelle dose mortelle de KCN.	
51 m.	Cœur ralenti; pas de coloration caractéristique.	
89 m.	Toutes deux fortement cyanosées; pas de différence entre A et B.	

HYDROGÈNE.

L'hydrogène était obtenu par l'action du H_2SO_4 dilué sur des découpures de zinc; l'hydrogène sulfuré éventuellement formé était retenu par une solution d'acétate de plomb interposée sur le trajet du gaz; celui-ci était alors recueilli sur l'eau.

Comme pour CO_2 et pour l'Az, nous avons institué un double genre d'expériences dont des protocoles sont donnés ci-dessous.



	A.	**B.**
I	Reçoit 1 ctgr. de KCN dans le sac lymphatique abdominal; après 5 minutes, la coloration rouge spéciale existe à un haut degré; cœur très ralenti.	
0 h 0 m.	Placées dans l'hydrogène.	
5 m.	Pas de modifications.	Cyanose rapide.
7 m.	Id.	
15 m.	Peut-être la coloration s'est-elle assombrie.	
45 m.	Etat cyanotique.	

	A.	**B** (témoin).
II A)		
0 h 0 m.	Placées dans l'hydrogène. Cyanose rapide et intense.	
9 m.	Injection de 2 ctgr. de KCN.	
19 m.	Toutes deux sont nettement et également cyanosées.	
24 m.	Pas de modification.	
34 m.	Battements cardiaques considérablement ralentis; coloration Cyantique identique à B.	
54 m.	Mort.	

B) *Expérience analogue.*

	A.	**B** (témoin).
0 h 0 m.	Placées dans l'hydrogène. La cyanose est bientôt complète chez toutes deux.	
5 m.	Reçoit 2 ctgr. de KCN.	
10 m.	Aspect identique à B.	
15 m.	Pas de modifications dans la coloration; pulsations très ralenties.	
30 m.	Les oreillettes et le ventricule ont une coloration cyanotique identique chez les deux animaux.	

III. *Mélange d'air et d'hydrogène* (à volumes égaux).

	A.	**B** (témoin).
	Reçoit 2 ctgr. de KCN.	
0 h 0 m.	Placées dans le mélange gazeux.	
3 m.	Coloration du cœur d'un rouge infiniment plus vif que B. Nous faisons entrer de nouvelles quantités d'hydrogène dans la cloche.	Coloration sensiblement normale.
45 m.	Le cœur est nettement rouge encore.	Cyanose

En résumé, quel que soit le gaz avec lequel nous ayons expérimenté (anhydride carbonique, azote, hydrogène) nous avons constaté :

1° Qu'une grenouille dont le cœur présente la coloration rouge caractéristique de l'intoxication cyanhydrique, plongée dans une atmosphère constituée par l'un des gaz ci-dessus désignés, pourra pendant quelque temps être différentiée d'une autre grenouille prise comme témoin, la coloration cyanotique ne se produisant pas aussi rapidement chez la première que chez la seconde;

2° Qu'une grenouille plongée dans CO_2, dans Az ou dans H, et recevant, la cyanose étant établie, même une forte dose de KCN, ne pourra — si l'on ne s'en tient qu'à la coloration du cœur — être différentiée d'une autre grenouille prise comme témoin.

Il est à remarquer cependant — et l'on en comprendra aisément le motif — que les phénomènes de cyanose se montrent avec une rapidité et une intensité plus grande pour le CO_2 que pour les autres gaz expérimentés.

Comme on le voit, les résultats obtenus, sont identiques quel que soit le milieu gazeux choisi : à mesure que l'oxygène fait défaut, la coloration caractéristique de l'intoxication diminue en intensité; d'autre part, elle n'apparaît pas lorsque l'animal n'a pas d'oxygène à sa disposition; enfin elle apparaît sitôt que l'animal se trouve placé à l'air libre. Concluons donc d'une manière générale : *l'apparition de la coloration rouge du sang veineux, caractéristique dans l'intoxication cyanhydrique est liée à la présence de l'oxygène.*

Gand, 3 *mars* 1897.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

13. Le bromure d'éthyle comme anesthésique opératoire chez les céphalopodes (1),

PAR

J. F. HEYMANS.

Pendant notre séjour à la station zoologique de Naples, en 1894 et 1895, nous avons institué sur les Céphalopodes, surtout sur l'*Eledone moschata*, diverses expériences de vivisection qui exigèrent pendant plusieurs jours l'observation ultérieure des animaux opérés.

Sur des animaux aussi mobiles et aussi rétractiles, on ne peut faire à main levée que les opérations tout à fait simples, ne comportant qu'un coup de ciseaux. Les vivisections plus délicates demandent la fixation ou l'immobilité de l'animal. Dans ce but, L. FREDERICQ fixa le poulpe vivant sur une planchette de bois rectangulaire, à l'aide de clous enfoncés dans le bois. « Cette façon d'immobiliser l'animal en le clouant, dit-il, pourra paraître barbare et primitive, mais c'est la seule qui soit réellement pratique (2) ».

Comme le fait observer VON UEXKÜLL, cette méthode est inapplicable quand l'animal doit survivre à l'opération, sans qu'il survienne les symp-

(1) Id. : Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 1896, 3e série, tome XXXII, no 11 pp. 578-586.

(2) L. FREDRRICQ : *Recherches sur la physiologie du poulpe commun*; Arch. de Zool. exp., 1878, t. VII, p. 539.

tômes concomitants les plus désagréables du côté des bras lésés. Cet auteur (1) est parvenu, après bien des insuccès, à surmonter d'une manière satisfaisante, dit-il, toutes les difficultés à l'aide de l'appareil de contention qu'il décrit et qui est comparable à un appareil de contention de lapin, de chien, etc., en ce qui concerne son but.

Seulement, l'appareil de contention de von Uexküll ne donne pas l'immobilité complète et le relâchement musculaire, conditions presque indispensables à l'exécution d'opérations délicates, surtout chez les Céphalopodes.

Aussi, dès le début de nos expériences, nous avons songé à opérer sous anesthésie. Pour anesthésier différents vertébrés dangereux et difficiles à fixer, une pratique déjà ancienne consiste à laisser tomber du chloroforme ou de l'éther dans la cage ou dans le bocal dans lequel ils se trouvent; après quelques instants, on les retire et on les opère sans aucune difficulté. Au contraire, si on verse, même en excès, du chloroforme ou de l'éther dans de l'eau de mer où nage le Céphalopode, celui-ci continue à s'y mouvoir normalement; aucun signe d'anesthésie, même partielle, n'apparaît. *Il n'est pas possible d'anesthésier les Céphalopodes en les faisant séjourner dans l'eau de mer saturée de chloroforme ou d'éther.*

Comme on sait, il n'en est pas de même pour un grand nombre d'animaux aquatiques; c'est ainsi que la grenouille même est rapidement et complètement narcotisée dans l'eau chloroformée; elle y meurt à bref délai. D'après les expériences de Decroly, instituées dans notre laboratoire, la grenouille rousse est anesthésiée dans l'eau renfermant 0,16 o/oo en volume de chloroforme; elle survit seulement dans l'eau renfermant moins de 0,05 o/oo en volume de cet anesthésique. La narcose de la grenouille séjournant dans l'eau est produite surtout par l'absorption cutanée de l'agent anesthésique. En effet, l'absorption par le train postérieur suffit à déterminer l'anesthésie; nous le démontrons en plongeant uniquement cette partie du corps dans une atmosphère saturée de vapeurs de chloroforme ou dans de l'eau chloroformée, la partie antérieure du corps étant soustraite aux vapeurs de chloroforme à l'aide d'une enveloppe de caoutchouc. Dans l'un et dans l'autre cas, l'anesthésie complète s'établit en 15-20 minutes.

L'absence d'anesthésie chez les Céphalopodes séjournant dans l'eau chloroformée ou éthérée, démontre que l'anesthésique n'est pas absorbé par la peau, ce qui d'ailleurs est en rapport avec la structure de celle-ci, et que l'absorption branchiale elle-même est insuffisante pour que l'action générale apparaisse.

(1) J. von Uexküll : *Physiol. Untersuchungen an Eledone moschata* ; Zeitschr. für Biologie, 1894, Bd. 31, S. 585.

En effet, l'absence d'anesthésie générale ne résulte pas de ce que le chloroforme et l'éther ne sont pas actifs chez ces animaux : si nous les plaçons dans des bocaux vides, simplement mouillés, à côté d'un tampon imbibé de chloroforme ou d'éther, nous voyons apparaître aussitôt l'action anesthésiante des vapeurs; la motilité, la sensibilité et l'excitabilité réflexe diminuent peu à peu. Mais les mouvements respiratoires se modifient en même temps et disparaissent aussi rapidement que les mouvements réflexes. *Nous ne sommes jamais parvenu chez les Céphalopodes à produire par inhalation l'anesthésie véritable avec conservation de la respiration.*

On pourrait supposer que l'arrêt si précoce de la respiration est dû, au moins partiellement, à un début d'asphyxie résultant du séjour hors de l'eau. Il n'en est pas ainsi, car si l'on replace les animaux dans l'eau de mer et si l'on fait passer un courant d'eau à travers le sac branchial, les résultats demeurent les mêmes; ou bien l'anesthésie était incomplète et dans ce cas l'animal survit, ou bien, si elle était complète, la respiration s'arrête et la mort survient, quoi qu'on fasse.

Nous savons qu'il est impossible d'anesthésier convenablement les mammifères (lapin, chien, homme, etc.) par injection hypodermique de chloroforme ou d'éther, même à doses très massives, tandis qu'un dixième, un vingtième de centimètre cube de chloroforme injecté à la grenouille dans le sac lymphatique dorsal détermine en quelques minutes l'anesthésie la plus complète. Cette différence d'action résulte évidemment de la rapidité différente de l'absorption; chez le lapin, un demi-centimètre cube de chloroforme n'est pas encore complètement absorbé après vingt-quatre heures(1).

Y a-t-il moyen de déterminer chez les Céphalopodes l'anesthésie générale par injection hypodermique des anesthésiques? Comme nous venons de le voir, cela dépendra avant tout de la rapidité de l'absorption. Saisissant de la main gauche, à l'aide d'une forte pince, un des bras de l'animal, plongeons dans la partie tendue l'aiguille d'une seringue de PRAVAZ chargée de chloroforme ou d'éther et injectons 0,5 cc. à 2 centimètres cubes : au niveau de l'injection il se forme un bourrelet, de part et d'autre les tissus se rétractent fortement. Nonobstant, l'absorption s'effectue, car l'action générale de l'anesthésique apparaît bientôt : d'abord un stade d'excitation, puis la paralysie et l'anesthésie. Seulement, ici encore, les fonctions respiratoires et circulatoires sont entreprises presque en même temps que les fonctions nerveuses; *nous n'avons jamais vu, après injection de chloroforme ou d'éther, la respiration persister après la disparition des réflexes des ventouses.*

(1) Archives de pharmacodynamie, 1895, vol. I, p. 57.

Le chloroforme et l'éther, contrairement à ce qui existe à un si haut degré chez les vertébrés, surtout chez les mammifères, n'agissent donc pas chez les Céphalopodes d'abord sur les centres psycho-moteurs et réflexes, puis sur les centres respiratoires et cardiaques; ils ne possèdent pas d'action élective vis-à-vis des différents centres nerveux; ceux-ci ne possèdent pas encore cette différenciation fonctionnelle et chimique qui leur permet, chez les animaux supérieurs, de réagir différemment vis-à-vis de ces anesthésiques.

Une autre substance, le chlorhydrate de cocaïne, est employée pour anesthésier le protoplasme, qui dès lors ne se rétracte plus sous l'action des liquides fixateurs; cet anesthésique local ne détermine pas d'anesthésie générale.

A la Station zoologique de Naples, on pratique couramment l'addition d'environ 10 o/o d'alcool à l'eau de mer afin de tuer les animaux; ceux-ci meurent dans la narcose et la paralysie; mais nos expériences démontrent que l'alcool ne possède non plus l'action élective des anesthésiques proprement dits.

En face de cet échec complet et de cette réaction différente des Céphalopodes vis-à-vis des anesthésiques précités, nous nous proposions d'essayer sur ces animaux les principaux hypnotiques et narcotiques; nous savons, en effet, que la narcose par l'uréthane, le chloral, le chloralose, etc., remplace avantageusement dans les vivisections l'anesthésie par le chloroforme ou l'éther. Pour diverses raisons, ne fût-ce que la question de dépense, tout procédé pratique d'anesthésie chez les animaux aquatiques doit éviter la dissolution de l'anesthésique dans l'eau; le seul mode d'administration approprié consiste dans l'injection hypodermique.

Nous passons sous silence les essais infructueux que nous avons institués à l'aide de diverses substances dans le but de déterminer l'anesthésie de l'*Eledone;* disons aussitôt que le bromure d'éthyle seul nous a donné un résultat positif, satisfaisant, complet peut-on dire. Cette substance, administrée par voie sous-cutanée chez les Céphalopodes, constitue, d'après nos expériences, un agent anesthésique dont les propriétés sont absolument comparables à celles du chloroforme ou de l'éther donné en inhalation chez les vertébrés supérieurs. C'est affirmer du coup que l'action anesthésique du bromure d'éthyle chez les Céphalopodes est plus profonde que chez les vertébrés supérieurs et chez l'homme; l'inhalation des vapeurs de ce bromure ne détermine en effet chez l'homme qu'une insensibilité passagère à la douleur, jamais la perte complète de la conscience ni la résolution musculaire.

Nous injectons le bromure d'éthyle liquide en nature, soit dans un bras fixé à l'aide d'une forte pince, soit sous la peau de l'abdomen,

l'animal étant captif dans un filet. L'action locale du bromure d'éthyle, tout en étant manifeste, ne présente pas d'inconvénient sérieux, lors même que l'animal est destiné à survivre. La quantité de liquide à injecter chez un *Eledone moschata* de taille moyenne est au minimum d'un sixième de centimètre cube; l'anesthésie n'est généralement pas complète pour cette dose. La dose anesthésiante moyenne est d'un tiers à deux tiers de centimètre cube; l'injection de cette quantité détermine une petite tumeur, qui est surtout visible lorsque le bromure a été préalablement additionné d'une trace de matière colorante, de bleu de méthylène, par exemple. Le liquide injecté étant coloré, on peut aisément observer le degré d'absorption de la substance.

Au moment de l'injection et quelques instants après, l'animal réagit contre l'action locale douloureuse; il revient ensuite à l'état normal pour présenter bientôt le stade d'excitation, qui se caractérise par les symptômes habituels de cet état : il s'agite en tous sens et présente des changements de coloration rapides et considérables; la respiration est plus fréquente et plus étendue. Au bout d'une dizaine de minutes en moyenne, les mouvements des bras et les déplacements deviennent plus lents, moins étendus et moins énergiques; les ventouses adhèrent moins fortement et en plus petit nombre; la respiration se ralentit. En moyenne, après quinze minutes, l'immobilité est complète, tout mouvement spontané fait défaut, les ventouses n'adhèrent plus, la position est celle d'un animal complètement paralysé : on dirait celle d'un cadavre non rigide, n'était la respiration, avec ascension ample, qui se poursuit régulièrement à raison de quinze mouvements en moyenne par minute. A ce moment, les réflexes brachiaux ont totalement disparu; le réflexe palpébral persiste généralement. L'animal se trouve dans un état d'anesthésie et de paralysie complètes; on peut, sans aucune difficulté, le placer dans toutes les positions et pratiquer les vivisections et dissections les plus variées sans provoquer le moindre mouvement réflexe. La respiration et la circulation continuent à fonctionner régulièrement, et cela malgré des mutilations très étendues.

L'administration du bromure d'éthyle aux Céphalopodes est évidemment régie par des règles analogues à celles qui président à l'application des anesthésiques en général, par exemple, à la chloroformisation chez l'homme. Plus la dose injectée est forte, plus l'anesthésie est rapide, profonde et dangereuse. Pour une dose déterminée, on peut hâter et renforcer l'action de la substance en pratiquant quelques mouvements de massage sur le nodule d'injection. Si l'on a pratiqué l'injection dans un bras, on peut régler presque à volonté l'intensité et la durée de l'anesthésie en faisant une ligature plus ou moins serrée en deçà du

point d'injection : on ralentit ou même on supprime ainsi l'absorption. Lors d'une anesthésie trop profonde, la respiration et le cœur peuvent évidemment être atteints; cet accident peut parfois se produire, même pour une dose moyenne : la respiration faiblit alors et finit par s'arrêter, cela d'autant plus facilement que les Céphalopodes semblent ne pas réagir par une accélération respiratoire contre une asphyxie débutante (1). Le moyen héroïque pour combattre cet accident consiste ici, comme chez les vertébrés supérieurs, à pratiquer la respiration artificielle. Celle-ci s'établit instantanément et sans aucun appareil chez les Céphalopodes : il suffit d'écarter le manteau à l'aide des doigts et de tenir l'ouverture béante sous un filet d'eau; pour instituer une respiration artificielle continue, on introduit dans la cavité du manteau un tube relié à un robinet d'eau de mer. D'ailleurs, puisque l'animal est immobile et ne déplace par ses mouvements respiratoires qu'une certaine atmosphère d'eau autour de lui, il est absolument indiqué, si l'on veut prévenir l'asphyxie à longue échéance, d'aérer suffisamment l'eau du bassin dans laquelle l'animal est couché (par agitation, insufflation, écoulement, etc.). Pour stimuler directement la fonction respiratoire en cas d'asphyxie, l'excitation mécanique des bords de l'entonnoir nous a paru spécialement efficace : chaque fois qu'on pince l'entonnoir, une expiration profonde se produit; le rythme respiratoire normal tend ensuite à se rétablir.

La durée de l'anesthésie varie évidemment d'après la dose; pour une dose justement suffisante, ou pour une dose notablement supérieure dont on arrête l'absorption ultérieure par une ligature serrée au moment où l'anesthésie est complète, l'animal demeure en moyenne un quart d'heure à une demi-heure dans un état d'immobilité absolue. Puis survient le réveil; la motilité et les réflexes réapparaissent lentement, l'état normal se rétablit et l'animal survit indéfiniment.

En résumé, *le bromure d'éthyle en injection hypodermique constitue chez les Céphalopodes un anesthésique général*, au même titre que le chloroforme et l'éther en inhalation chez l'homme et les animaux supérieurs.

D'après des expériences concordantes, mais moins complètes, le bromure d'éthyle possède les mêmes propriétés anesthésiques chez différents groupes d'invertébrés et même chez les poissons et les grenouilles.

Gand, 5 *mars* 1897.

(1) L. FREDERICQ : loc. cit., p. 570.



Travail du laboratoire de physiologie de l'Université de Gand.

Étude pharmacodynamique de la Scopolamine et de l'Hyoscine.

PAR

H. DE STELLA.

INTRODUCTION.

I. Chimie.

Il semblait que l'étude si complexe des substances actives, retirées des Solanées, eut reçu sa solution définitive en 1881 avec les travaux de Ladenburg (1). D'après l'auteur, il fallait distinguer trois mydriatiques isomères entr'eux.

1° Atropine.	2° Hyoscyamine.	3° Hyoscine.
$C_{17}H_{23}NO_3$	$C_{17}H_{23}NO_3$	$C_{17}H_{23}NO_3$.

Ernst Schmidt (2) éleva le premier des doutes sur l'existence de ces trois alcaloïdes isomères en 1890 d'après ses recherches sur la racine de Scopolia atropoïdes.

C. J. Bender avait isolé des racines de cette même plante un beau produit cristallin de ce soi-disant alcaloïde, « Hyoscinum hydrobromicum » de Ladenburg. C'est grâce à ses recherches minutieuses sur ce produit cristallin que Schmidt (2), en 1892, put nier l'existence d'un alcaloïde de la formule $C_{17}H_{23}NO_3$ décrit par Ladenburg sous le nom d'hyoscine, et établir la formule d'un alcaloïde nouveau $C_{17}H_{21}NO_4$. Cet alcaloïde, il l'appela la *Scopolamine*.

Dans la suite, Schmidt isola le même alcaloïde dans les semences de Hyoscyamus niger, les racines de Atropa belladona, les semences de Datura stramonium et enfin dans les feuilles de Duboisia myoporides.

(1) Voir l'indication bibliographique à la fin de ce mémoire.

Pour le même auteur, l'hyoscine du commerce, marque LADENBURG, retirée en partie des racines de Scopolia atropoïdes, en partie des semences de Hyoscyamus niger, serait un mélange de plusieurs produits encore mal définis.

De cette hyoscine du commerce, SCHMIDT retira une base qui se présente sous forme d'un liquide incolore sirupeux, n'ayant aucune tendance à cristalliser. L'analyse fit découvrir dans ce produit un alcaloïde de la formule $C_{17}H_{21}NO_4$. L'existence de la scopolamine comme entité chimique fut contestée en 1895 par O. HESSE (3). Pour cet auteur, Scopolaminum hydrobromicum ne serait qu'un mélange des homhydrates de deux bases dont l'une, l'hyoscine de LADENBURG, l'autre l'atroscine, un isomère de l'hyoscine. E. SCHMIDT (4) lui répondit que, durant les six années de recherches sur les alcaloïdes des racines de Scopolia et des semences de Hyoscyamus niger, jamais il n'était parvenu à isoler ni un alcaloïde de la formule $C_{17}H_{23}NO_3$ (hyoscine), ni l'atroscine de de O. HESSE.

Nous croyons avec SCHMIDT que l'existence de la scopolamine comme entité chimique est un fait certain ; mais on ne saurait nier d'une façon absolue l'existence de l'hyoscine comme isomère de l'atropine, ou comme produit de décomposition de l'hyoscyamine d'après HOEHN et REICHARDT (5).

II. Histoire thérapeutique et pharmacologique.

RAEHLMANN (6) de Dorpat lança la scopolamine dans le domaine oculistique. Pour l'auteur, c'est le plus puissant mydriatique connu, cinq fois plus puissant que l'atropine, n'occasionnant jamais les effets secondaires nuisibles qui sont propres à ce dernier alcaloïde, ne déterminant pas de troubles de l'appétit, ni de troubles nerveux, n'augmentant pas la pression intra-oculaire.

Ces premiers résultats furent confirmés par ILLIG (7) et GUTMANN (8) dans leurs expériences cliniques. Disons seulement que GUTMANN nie l'identité de la scopolamine avec l'hyoscine. Ce dernier alcaloïde serait beaucoup plus dangereux. GROSSMANN (9) arrive aux mêmes conclusions favorables.

Presque tous ces auteurs signalent un ralentissement du cœur chez l'homme.

E. ROTISLAW (10) trouve également que c'est un mydriatique cinq fois plus puissant que l'atropine. En plus, la scopolamine serait un excellent hypnagogue. Elle ne serait pas contre indiquée dans les maladies du cœur. BELLJARMINOW (11) croit que la scopolamine pourra remplacer avantageusement l'atropine.

OLDEROGGGUÉ (12) et YOURMANN (13) confirment l'utilité de la scopolamine comme hypnagogue. Bref, la scopolamine est employée aujourd'hui par tous les oculistes qui en disent beaucoup de bien.

Cette réputation, si vite acquise, n'avait cependant pas pour elle la censure de la pharmacologie et de la physiologie expérimentales. Tout au plus pouvons nous mentionner dans ce domaine les travaux très incomplets de R. KOBERT (14) et E. ROTISLAW (15).

Pour KOBERT, l'action de la scopolamine est très analogue à celle de l'atropine. Les différences qu'on peut observer entre ces deux alcaloïdes sont aussi celles qui existent entre l'atropine et l'hyoscine. L'hyoscine et la scopolamine détermineraient chez l'homme un ralentissement du pouls, l'atropine une accélération. L'atropine, à fortes doses, amène chez l'homme une excitation cérébrale pouvant aller jusqu'au délire, l'hyoscine et la scopolamine déterminent au contraire une dépression cérébrale.

Ses études sur le cerveau mis à nu des chiens donnent pour la scopolamine et l'hyoscine une diminution de l'excitabilité, et pour l'atropine une augmentation.

Ainsi, d'après KOBERT, il y a identité d'action entre la scopolamine et l'hyoscine; mais la scopolamine serait plus énergique que l'hyoscine.

E. ROTISLAW, de son étude sur la scopolamine chez la grenouille, conclut comme suit :

1° Il faut pour amener chez la grenouille des phénomènes généraux, des doses infiniment plus fortes que chez l'homme. Ces phénomènes sont : paralysie des mouvements volontaires et diminution des réflexes. L'auteur n'a pu déterminer la dose mortelle.

2° Le rythme du cœur ne subit des altérations que sous l'influence de doses atteignant 1/1000 du poids de l'animal.

3° Les muscles striés ne subissent pas l'influence de la scopolamine.

L'auteur a fait aussi des expériences sur les animaux à chang chaud. La scopolamine détermine des troubles moteurs dans les membres, paralyse les nerfs modérateurs du cœur, influence la pression sanguine et amène la mydriase.

Pour cet auteur, l'hyoscine est une scopolamine impure; son action sur l'homme s'éloignerait sensiblement de celle de la scopolamine.

De l'ensemble de ces recherches chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques il reste acquis aujourd'hui que l'atropine, l'hyoscine et la scopolamine sont trois produits d'une même famille, congénères, ayant plusieurs propriétés communes; mais il n'est point de recherches qui mettent bien en regard la toxicité relative de chacun de ces trois alcaloïdes, leurs avantages et dangers respectifs. Comme ces produits sont employés



tous les jours en médecine oculistique et qu'ils ont même envahi largement le domaine de la médecine interne, nous avons crû bien faire de remplir cette lacune. Nous avons fait en même temps une étude comparative de la scopolamine et de l'hyoscine, ce produit impur d'après Schmidt, qui en fin de compte contiendrait une base de la même formule que la scopolamine. Dans le numéro du 8 février 1896, la *Médecine moderne* disait : Tous ces travaux (cliniques) n'empêchent pas de reprendre l'étude sur la comparaison de la scopolamine avec l'hyoscine et l'étude de la scopolamine n'est pas dénuée d'intérêt.

Pour notre étude nous nous sommes servi de « Scopolaminum hydrobromicum » et « Scopolaminum hydrochloricum » préparés d'après E. Schmidt par E. Merck à Darmstadt. Ces deux produits extrêmement purs, cristallins, facilement solubles dans l'eau, ont des propriétés analogues.

Notre hyoscine est le produit incolore, sirupeux, non cristallisable retiré par Schmidt de l'hyoscine du commerce. A notre connaissance, nous sommes les premiers à expérimenter avec ce produit. Les auteurs se sont tous servis de l'hyoscine du commerce.

Krudener (16) et Kamensky (17) ont confirmé ce fait, que l'hyoscine du commerce serait de la scopolamine impure.

Nous connaissons quelques travaux pharmacologiques sur l'hyoscine du commerce; ceux de Wood (18), Sohrt (19) et Pawloff (20).

Ces auteurs arrivent très souvent à des solutions très contradictoires. Ainsi Wood nie toute action paralysante sur le nerf modérateur du cœur, tandis que Sorht et Pawloff l'admettent déjà à très faible dose. Sorht nie toute action paralysante sur la moelle épinière. Pour Wood et Pawloff, elle serait évidente. A haute dose, l'hyoscine abolirait les mouvements volontaires sans jamais paralyser les plaques motrices terminales.

Il faut signaler encore les travaux de Konrad (21), Klinke (22) et Droeze (23) sur l'hyoscine du commerce chez les lapins. Ceux-ci résisteraient à de hautes doses d'hyoscine. Pour Wood, il n'y aurait pas de paralysie du nerf modérateur du cœur chez les animaux à sang chaud.

Nous reviendrons sur plusieurs conclusions de ces auteurs au cours de notre expérimentation.

III. Division du travail.

Nous étudierons successivement :

1° Les phénomènes généraux déterminés par l'hyoscine et la scopolamine chez les animaux à sang froid et chez ceux à sang chaud, c'est-à-dire, la toxicité relative de ces deux produits.



2° Leur action sur les muscles striés, les nerfs moteurs et les nerfs sensitifs.

3° Leur action sur le cœur et la pression sanguine.

4° Leur influence sur les sécrétions :

a) Salivaire

b) hépatique

c) urinaire, y compris les phénomènes de la nutrition intime.

5° Leur action sur la respiration.

6° Leur élimination.

7° Nous terminerons par une étude histologique des principales lésions déterminées par la scopolamine et l'hyoscine dans plusieurs organes.

Nous passons sous silence la valeur de la scopolamine comme mydriatique. Cette étude fut faite suffisamment durant ces quatre dernières années et cela à peu près dans toutes les cliniques oculistiques, pour que nous puissions nous dispenser d'y revenir.

Nous signalerons en passant les applications thérapeutiques possibles de la scopolamine, laissant aux cliniciens le soin de mettre en pratique le succédané de l'atropine.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

1° Action générale de la scopolamine et de l'hyoscine en injection hypodermique.

A. Chez les grenouilles.

D'après Ernst Rotislaw, il faudrait de fortes doses, dépassant 5 mgr. à 1 ctgr., pour déterminer des phénomènes appréciables. Ceci peut être vrai si on examine la grenouille hors de l'eau. Il n'en est pas de même si on laisse nager librement l'animal.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille mâle (poids : 25 gr.).

10 h. 00 Injection de 1 mgr. de scopolamine.

10 h. 05 La grenouille qui restait tranquillement au fond du vase se remue et s'agite.

10 h. 10 L'animal revient constamment à fleur d'eau, fait des sauts et des mouvements intenses pour tenir la tête hors de l'eau. Durant les moments où la tête dépasse le niveau de l'eau, la respiration est haletante et accélérée.

10 h. 15 Les mêmes mouvements désordonnés, pour rester à la surface de l'eau, continuent.

10 h. 20 L'agitation tend à disparaître,

10 h. 25 La grenouille reste tranquille dans le vase.

EXPÉRIENCE II.

Grenouille mâle (poids : 15 gr.).

11 h. 00 Injection de 0,005 gr. de scopolamine. *L'animal est hors de l'eau.*
11 h. 05 La grenouille semble légèrement excitée.
11 h. 10 La respiration est accélérée et profonde.
11 h. 15 L'animal est tranquille. Il faut l'exciter pour lui faire exécuter des sauts, d'ailleurs moins intenses, moins coordonnés. La grenouille traine légèrement les extrémités postérieures, qui sont le siège de mouvements fibrillaires.
11 h. 20 Légère parésie des membres postérieurs. La grenouille répond aux excitations. Tous les réflexes persistent.
11 h. 30 Les phénomènes anormaux disparaissent.
12 h. 00 La grenouille a repris son état normal.

EXPÉRIENCE III.

Grenouille mâle (poids : 17 gr.).

5 h. 00 Injection de 0,08 gr. de scopolamine. *L'animal est hors de l'eau.*
5 h. 05 Légère parésie.
5 h. 08 La grenouille est immobile; la respiration est profonde et accélérée.
5 h. 10 Elle conserve la position sur le dos; respiration extrêmement ralentie; le réflexe pupillaire persiste.
5 h. 15 Respiration abolie; mouvements fibrillaires dans les muscles des membres quand on les pince; réflexe pupillaire aboli.
5 h. 20 Paralysie complète; le cœur est fortement ralenti : 10 contractions à la minute.
5 h. 30 Arrêt complet du cœur. Mort.

EXPÉRIENCE IV.

Grenouille (poids : 30 gr.).

6 h. 00 Injection de 0,04 gr. de scopolamine. *L'animal nage librement dans l'eau.*
6 h. 05 Agitation extrême. L'animal fait des efforts visibles pour venir respirer largement à la surface de l'eau.
6 h. 10 L'agitation disparaît; la grenouille se renverse sur le dos; de temps à autre elle fait un effort violent qui l'amène à la surface.
6 h. 15 Paralysie complète.
6 h. 30 Le cœur bat encore.
7 h. 00 Mort.

EXPÉRIENCE V.

Grenouille mâle (poids : 43 gr.).

7 h. 00 Injection de 0,04 gr. d'hyoscine. *L'animal nage dans l'eau.*
7 h. 05 Rien.
7 h. 10 Les mêmes phénomènes que pour la scopolamine se répètent.
8 h. 00 Mort.



EXPÉRIENCE VI.

Grenouille mâle (poids : 20 gr.).

4 h. 00	Injection de 0,005 gr. hyoscine. *L'animal est hors de l'eau.*
4 h. 05	Rien.
4 h. 10	L'animal est agité; respiration plus profonde.
4 h. 20	L'animal reste immobile. Il saute quand on l'excite.
4 h. 25	Légère parésie des membres inférieurs. La grenouille traîne les pattes postérieures.
4 h. 30	L'animal conserve la position sur le dos quand on ne l'excite pas.
5 h. 00	Les symptômes toxiques n'ont pas encore totalement cédé.

EXPÉRIENCE VII.

Grenouille mâle (poids : 15 gr.).

7 h. 00	Injection de 0,04 gr. d'hyoscine. *Hors de l'eau.*
9 h. 05	Rien.
7 h. 10	Parésie des membres postérieurs.
7 h. 15	Respiration ralentie.
7 h. 20	La grenouille conserve la position sur le dos; mouvements fibrillaires dans les muscles des pattes quand on les pince.
7 h. 25	Paralysie complète; réflexe pupillaire aboli.
8 h. 00	Cœur extrêmement ralenti.
8 h. 30	Mort.

De ces expériences, nous concluons :

Que les grenouilles résistent à des doses relativement considérables de scopolamine et d'hyoscine.

Pour la scopolamine, la dose toxique minimale est d'environ 1/3000 du poids de l'animal.

Pour l'hyoscine, la dose toxique minimale est de 1/4000 du poids de l'animal.

Les doses mortelles sont :

Pour la scopolamine, 1/200 du poids de l'animal.

Pour l'hyoscine, 1/400 » »

Les doses toxiques minimales et aussi les doses mortelles sont beaucoup plus faibles quand la grenouille nage librement dans l'eau.

Comment expliquer ce dernier fait?

Richet, dans une note présentée à la Société de biologie, a dit qu'un canard atropinisé mourait beaucoup plus rapidement qu'un canard sain, les deux étant plongés sous l'eau. Nous avons donc observé un fait à peu près analogue sur la grenouille empoisonnée avec la scopo-



lamine où la dose mortelle descend de 1/200 du poids de l'animal (quand il est hors de l'eau) à 1/700 (quand il nage dans l'eau).

Encore, lors d'un empoisonnement chronique où nous injectons des doses journalières bien inférieures à la dose mortelle, ne pouvons-nous tenir l'animal en vie, pendant un temps plus ou moins long, qu'à condition de le laisser hors de l'eau.

Richet disait que l'atropine, en paralysant les terminaisons du vague, empêchait le ralentissement du cœur survenant toujours chez les animaux plongeurs au moment où ils descendent sous l'eau. Cette explication ne peut s'appliquer à la grenouille où il n'existe pas de tonus du vague. D'ailleurs les doses de poison employées ralentissent le cœur. A notre avis, il faut incriminer ici les altérations des globules rouges du sang, amenées si facilement par l'atropine, la scopolamine et l'hyoscine. Nous reviendrons sur ces altérations. Grâce à ces altérations, l'oxygénation du sang doit être rendue difficile.

La respiration cutanée (nécessitée par l'action paralysante de la scopolamine), suffisante quand l'animal se trouve à l'air libre, pourra devenir insuffisante lorsque l'animal est tenu sous l'eau avec des globules rouges altérés dont le pouvoir fixateur en oxygène a diminué.

Le tableau symptomatique des phénomènes généraux déterminés par la scopolamine et l'hyoscine est identiquement le même : paralysie des mouvements volontaires, diminution ou abolition des réflexes, sécheresse complète de la peau. Tous ces phénomènes apparaissent et disparaissent plus rapidement après la scopolamine. Un empoisonnement léger par la scopolamine se manifeste nettement après 8 à 10 minutes, et ne laisse plus de traces après 1 heure.

Pour l'hyoscine, l'empoisonnement léger ne se manifeste qu'au bout de 20 minutes et n'a complètement disparu qu'après deux heures. Un empoisonnement profond par la scopolamine ne laisse plus de traces après 12 heures. Un même empoisonnement par l'hyoscine ne cède qu'au bout de 24 heures.

Nous savons que l'atropine peut paralyser la grenouille durant trois jours.

Jamais nous n'avons pu constater ni avec la scopolamine ni avec l'hyoscine le tétanos consécutif, si fréquent après un empoisonnement par l'atropine.

La dose mortelle pour l'atropine est de 1/1500 du poids de l'animal.

Voici la toxicité relative des trois alcaloïdes congénères :

Si nous représentons la toxicité de la *scopolamine* par 1, celle de l'*hyoscine* sera 2, celle de l'*atropine* sera 7.

Nous prenons pour point de comparaison les doses mortelles de chacune d'elles chez la grenouille.

B. Chez les animaux à sang chaud.

EXPÉRIENCE I.

Chien (poids : 3 kilogr.). *Injection de hyoscine.*

Quantité absolue : 2 mgr. Par kilogr. d'animal : 0,66 mgr.

PHÉNOMÈNES. — Des phénomènes toxiques se manifestent dix minutes après l'injection hypodermique. L'animal est agité. La marche devient hésitante. Après 15 minutes, elle est manifestement titubante. Les extrémités postérieures surtout sont prises. On dirait une abolition du sens musculaire; le chien trébuche et n'évite plus les obstacles. L'animal est stupide; il ne s'approche plus de son maître. Il lui devient impossible de monter les marches de l'escalier; placé sur une table, il en tombe lourdement sans faire le moindre effort pour sauter. Les pupilles sont fortement dilatées; la respiration n'est pas influencée. Toute sécrétion salivaire est tarie. L'animal ne dort pas; il se couche fréquemment, mais se relève aussitôt pour se traîner plus loin. Tous ces phénomènes ont disparu après 2 heures.

EXPÉRIENCE II.

Chien (poids : 3 kilogr.). *Injection de scopolamine.*

Quantité absolue : 2 mgr. Par kilogr. d'animal : 0,66 mgr.

PHÉNOMÈNES — Le tableau symptomatique est le même que pour l'hyoscine (Exp. I), seulement tous les symptômes morbides sont beaucoup moins accusés.

EXPÉRIENCE III.

Chien (poids : 3 kilogr.). *Injection de scopolamine.*

Quantité absolue : 4 mgr. Par kilogr. d'animal : 1,3 mgr.

PHÉNOMÈNES. — Le tableau symptomatique ne diffère en rien de celui observé pour l'hyoscine (Exp. I) injectée à la dose de 0,6 mgr. par kilogr. d'animal.

EXPÉRIENCE IV.

Chien (poids : 3 kilogr.). *Injection de scopolamine.*

Quantité absolue : 2 gr. Par kilogr. d'animal : 0,66 gr.

Phénomènes — Tous les symptômes morbides déjà énumérés éclatent après 5 minutes. Après 10 minutes, la respiration est fortement accélérée; après 15 minutes elle se ralentit considérablement. Après 20 minutes les membres sont complètement paralysés; la respiration est lente et laborieuse. Après 30 minutes, le chien meurt par arrêt de la respiration — le cœur bat encore bien que ralenti. Il n'y a pas eu trace de convulsions.

EXPÉRIENCE V.

Lapin (poids : 2 kilogr.). *Injection de scopolamine.*

Quantité absolue : 0,50 gr. Par kilogr. d'animal : 0,25 gr.

Phénomènes. — En dehors d'une dilatation pupillaire et d'une accélération de la respiration, on ne remarque aucun phénomène toxique.

EXPÉRIENCE VI.

Lapin (poids : 2 kilogr.). *Injection de scopolamine.*

Quantité absolue : 2 gr. Par kilogr. d'animal : 1 gr.

Phénoménes. — Le cœur et la respiration sont fortement accélérés : 200 pulsations et 140 mouvements respiratoires à la minute. Il y a une parésie générale; la respiration se ralentit bientôt (50 mouvements respiratoires à la minute), mais le cœur reste accéléré. Après 1 heure, les phénomènes toxiques ont cédé. Il n'y a pas eu de convulsions.

EXPÉRIENCE VII.

Souris. Injection de 0,06 *gr. d'hyoscine.*

Après 15 minutes, légère parésie. Après 20 minutes, la souris reste immobile. La respiration d'abord très rapide se ralentit sensiblement. De légères secousses musculaires se manifestent. Après 30 minutes, convulsions violentes surtout dans les masseters. Après 1 heure, mort par arrêt de la respiration.

De ces expériences il résulte :

Que des doses de 0,6 mgr. d'hyoscine par kilogr. d'animal détermine une intoxication très marquée chez le chien (Exp. I), tandis que pour provoquer un empoisonnement analogue avec la scopolamine, il faut élever la dose à 1,3 mgr. par kilogr. d'animal.

Chez le chien une dose de 0,66 gr. scopolamine par kilogr. d'animal est mortelle.

Les symptômes principaux de l'empoisonnement aigu sont : sécheresse des muqueuses, parésie des membres allant jusqu'à la paralysie, dilatation pupillaire, somnolence générale, accélération, ralentissement puis arrêt de la respiration. Notons la disparition rapide de tous ces symptômes sauf pour la mydriase.

Nous reviendrons sur plusieurs de ces symptômes, notamment sur ceux du cœur que nous avons effleurés seulement.

L'hyoscine se montre, chez les animaux à sang chaud aussi bien que chez les animaux à sang froid, plus toxique que la scopolamine.

Le lapin résiste à des doses colossales de scopolamine, à plus de 1 gr. par kilogr. d'animal. C'est du reste la règle pour les herbivores vis-à-vis des poisons d'origine végétale.

Jamais la scopolamine n'amène des convulsions même à dose mortelle, contrairement à l'hyoscine qui, à dose mortelle, détermine des convulsions assez violentes, mais jamais cependant avec ce caractère aigu propre à l'empoisonnement par l'atropine.

2° Action de l'atropine, de l'hyoscine et de la scopolamine sur les muscles striés et les nerfs moteurs.

Pour E. Rotislaw, la scopolamine n'a aucune action sur le muscle strié. Nous sommes arrivé à des résultats absolument contraires.

EXPÉRIENCE I.

Les deux muscles gastrocnémiens d'une même grenouille sont placés, l'un dans la solution physiologique pure, l'autre dans la solution physiologique contenant soit 1 o/o de scopolamine, soit 1 o/o d'atropine, soit 1 o/o d'hyoscine.

L'excitabilité musculaire est recherchée au moyen du courant induit du chariot de Du Bois-Reymond (élément Daniell plus constant que le Grenet dont s'est servi E. Rotislaw). Nous désignons le muscle empoisonné par 1 et le muscle non empoisonné par 2.



a. *Expérience avec la scopolamine à 1 0/0.*

Temps 10 h. 1/4	1	Contraction à	22 cm.	Distance des bobines.
	2	—	22	—
— 10 h. 1/2	1	—	8	—
	2	—	15	—
— 10 h. 3/4	1	—	8	—
	2	—	14	—
— 11 h.	1	—	7 1/2	—
	2	—	15	—
— 11 h. 1/2	1	—	7	—
	2	—	14	—
— 12 h.	1		7	—
	2		14	—
— 1 h.	1	—	6	—
	2	—	13	—
— 3 h.	1	—	5 1/2	—
	2	—	12	—
— 4 h.	1	—	3	—
	2	—	12	—
— 5 h.	1	—	2	—
		—	10	—
— 6 h.	1	plus de contraction à	0	—
	2	—	10	—

b. *Expérience avec l'atropine à 1 0/0.*

Temps 10 h. 1/4	1	Contraction à	26 cm.	Distance des bobines.
	2	—	26	—
— 10 h. 1/2	1	—	7	—
	2	—	24	—
— 10 h. 3/4	1	—	7	—
	2	—	25	—
— 11 h.	1	—	6	—
	2	—	24	—
— 11 h. 1/2	1	—	6	—
	2	—	24	—
— 12 h.	1	—	5	—
	2	—	24	—
— 1 h.	1	plus de contraction à	0	—
	2	—	24	—

c. *Expérience avec l'hyoscine à 1 0/0.*

Temps 10 h. 1/4	1	Contraction à	26 cm.	Distance des bobines.
	2	—	26	—
— 10 h. 1/2	1	—	7	—
	2	—	26	—

Temps 10 h. 3/4	1	Contractions à	7 cm.	Distance des bobines.
	2	—	25	—
— 11 h.	1	—	6	—
	2	—	24	—
— 11 h. 1/2	1	—	5	—
	2	—	25	—
— 12 h.	1	—	3 1/2	—
	2	—	24	—
— 1 h.	1	plus de contraction	0	—
	2	—	23	—

EXPÉRIENCE II.

Les muscles gastrocnémiens d'une grenouille sont préparés avec leur nerf sciatique qui reste adhérent à la colonne vertébrale. Un des muscles est placé dans la solution physiologique pure, l'autre muscle de la même grenouille dans la solution physiologique contenant soit de la scopolamine à 1 o/o, soit de l'atropine à 1 o/o, soit de l'hyoscine à 1 o/o. Nous excitons le muscle indirectement par l'intermédiaire de son nerf sciatique (chariot de Du Bois-Reymond, élément Daniell).

a. *Expérience avec la scopolamine à* 1 o/o.

Muscle empoisonné.

Temps :		Dist. des bobines :
5 h. 1/2	L'excitation du nerf donne une contraction musculaire à	40 cm.
5 h. 3/4		38
6 h.		38
6 h. 1/2		26
6 h. 3/4	Le nerf ne réagit plus.	

Remarque. — L'excitabilité musculaire directe persiste.

Muscle non empoisonné.

6 h. 3/4	L'excitation du nerf provoque la contraction musculaire à	40 cm.

b. *Expérience avec l'atropine à* 1 o/o.

Muscle empoisonné.

5 h. 1/2		40 cm.
5 h. 3/4		38
6 h.		22
6 h. 1/2	Le nerf n'est plus excitable.	

Remarque. Le muscle a conservé son excitabilité directe.

Muscle non empoisonné.

		Dist. des bobines.
6 h. 1/2	Contraction à	40 cm.

c. Expérience avec l'hyoscine à 1 0 0.

Muscle empoisonné.

5 h. 3/4	L'excitation du nerf donne une contraction musculaire à	40 cm.
6 h.		30
6 h. 1/2	Le nerf n'est plus excitable.	

Remarque. Le muscle à conservé son excitabilité directe.

Muscle non empoisonné.

6 h. 1/2	Contraction musculaire à	40 cm.

EXPÉRIENCE III.

Nous répétons ici l'expérience classique de Cl. Bernard avec le curare. En effet, nous venons de voir que l'excitabilité musculaire persiste quand déjà le nerf ne réagit plus. Est-ce le tronc du nerf ou sont-ce les plaques motrices terminales qui sont paralysées si rapidement.

Une ligature est jetée sur la cuisse d'une grenouille, le nerf sciatique seul restant intact; l'autre cuisse est libre. Nous étudions la contractilité musculaire en excitant le nerf sciatique de la patte liée et le nerf sciatique de la patte non liée. De plus, nous étudions la sensibilité réflexe en excitant un endroit de la peau et en observant les contractions musculaires que détermine cette excitation, dans la patte liée.

a. Expérience avec la scopolamine. Grenouille de 12 gr.

Injection hypodermique de 0,08 gr. de scopolamine.

		Dist. des bobines.
5 h. 50	L'excitation du nerf sciatique des deux côtés donne une contraction musculaire à	70 cm.
	L'excitation de la peau à	22
5 h. 55	L'excitation de la peau donne une contr. musculaire de la patte liée à	20
	L'excitation du nerf sciatique de la patte non liée à	64
6 h. 00	L'excitation de la peau donne une contr. musculaire de la patte liée à	17
	L'excitation du nerf sciat. de la patte non liée à	40
6 h. 10	L'excitation du nerf sciat. de la patte non liée à	20
	L'excitation de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	11
6 h. 15	L'excitation de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	11
	L'excitation du nerf sciat. de la patte non liée à	13
6 h. 25	L'excitation du nerf sciat. de la patte non liée à	10
6 h. 30	L'exc. du nerf sciat. de la patte non liée ne donne plus de contr. musc.	
	L'excitation de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	10
	A ce moment l'excitation du nerf sciat. de la patte liée donne une contraction musculaire à	70
6 h. 45	Le cœur est arrêté.	

b. Expérience avec la scopolamine. Grenouille mâle de 38 *gr.*

Injection de 0,06 gr. de scopolamine.

		Dist. des bobines.
6 h. 45	L'excitation des nerfs sciat. donne une contract. musc. à	75 cm.
	L'excitation de la peau donne une contract. musc. à	20
6 h. 50	L'excitation de la peau de patte liée donne une contr. musc. à	16
	L'excit, du nerf sciat. de la patte non liée donne une contr. musc. à	68
6 h. 55	L'excit. du nerf sciat. de la patte non liée donne une contr. musc. à	62
	L'excitation de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	16
7 h 00	L'excitation de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	13
	L'excit. du nerf sciat. de la patte non liée donne une contr. musc. à	45
7 h. 15	L'excit. du nerf sciat. ne donne aucune contr. à	0
	L'excit. de la peau donne une contr. musc. de la patte liée à	8
7 h. 20	L'excit. du nerf sciat. de la patte liée donne une contr. musc. à	70

c. Expérience avec l'hyoscine. Grenouille mâle de 30 *gr.*

Injection de 0,08 gr. de l'hyoscine.

		Dist. des bobines.
12 h. 00	L'excit. des nerfs sciat. donne une contr. musc. à	70 cm.
12 h. 05	L'excit. du nerf sciat. donne une contr. musc. dans la patte non liée à	70
12 h. 10	» » » » »	68
12 h. 20	» » » » »	66
12 h. 30	» » » » »	65
12 h. 45	» » » » »	60
12 h. 50	» » » » »	60
1 h. 00	» » » » dans la patte liée à	70
	A ce moment le cœur est arrêté	

d. Expérience avec l'hyoscine. Grenouille mâle de 28 *gr.*

Injection de 0,02 gr. d'hyoscine.

		Dist. des bobines.
6 h. 00	L'excitation des nerfs sciat. donne une contr. musc. à	75 cm.
6 h. 05	L'excitation du nerf sciat. donne une contr. musc. de la patte non liée à	68
6 h. 20	» » » » »	65
6 h. 35	» » » » »	60
6 h. 40	» » » » »	40
6 h. 50	» » » » »	25
6 h. 55	» » » » »	16
7 h. 00	» » ne donne plus de contraction à	0
7 h. 05	L'excitation de la patte liée donne une contraction musc. à	70

Ces diverses expériences nous apprennent que :

1° Le bromhydrate de scopolamine empoisonne les muscles striés, à l'instar du sulfate d'atropine et de l'hyoscine, mais moins énergiquement qu'eux.

2° L'action de ces poisons porte en premier lieu, et surtout, sur les plaques motrices terminales qui se paralysent très rapidement.

Faisons observer que de fortes doses d'hyoscine (exp. III, *c*) peuvent laisser les plaques motrices quasi intactes; c'est qu'à dose mortelle l'hyoscine paralyse rapidement le cœur, ce qui retarde l'absorption du poison et empêche son arrivée jusqu'aux plaques motrices terminales. Des doses de scopolamine rapidement mortelles retardent aussi la paralysie des plaques motrices terminales, mais ne l'empêchent jamais, son action paralysante sur le cœur étant moins prononcée.

3° L'action de ces poisons porte peu ou pas sur le tronc du nerf moteur.

4° La scopolamine diminue la sensibilité réflexe : son action porte-t-elle sur les terminaisons sensibles des nerfs ou bien directement sur la moelle épinière? Nous ne pourrions le dire.

Il nous a paru intéressant de rechercher comment le bromhydrate de scopolamine modifie le *myogramme*, pour ce qui concerne la période d'énergie latente et l'amplitude, quand on excite le muscle empoisonné soit directement soit indirectement.

Tantôt, nous détachons, chez des grenouilles préalablement curarisées, le muscle gastrocnémien et plongeons celui-ci pendant 1/4 heure dans la solution physiologique renfermant 1 o/o de bromhydrate de scopolamine. Ce muscle sert pour l'excitation directe.

Tantôt, lorsqu'il s'agit d'exciter le muscle indirectement, nous détachons, chez des grenouilles normales, le gastrocnémien avec son nerf sciatique, et plongeons la préparation pendant 1/4 heure dans la susdite solution.

Dans les deux cas, soit le gastrocnémien seul, soit le gastrocnémien avec son nerf de l'autre patte de la grenouille, sont plongés dans la solution physiologique pure, aussi un quart d'heure environ, afin de servir de contrôle.

Tantôt, à des grenouilles, dont préalablement une des pattes postérieures avait été fortement serrée par une ligature, nous injectons dans la cavité péritonéale 2 cc. d'une solution de scopolamine à 4 o/o. Après une demi-heure nous préparons le muscle gastrocnémien du côté empoisonné et nous le fixons au myographe. Après avoir obtenu une série de courbes nous préparons le gastrocnémien du côté lié pour obtenir un myogramme normal provenant du même animal que le myogramme anormal.

Nous nous sommes servi du myographe de TIGERSTEDT et du cylindre enregistreur de BALTZAR et SCHMIDT. L'axe vertical du cylindre enregistreur est muni d'une lamelle triangulaire disposée horizontalement et à la tablette du cylindre est ajustée une petite clef à contact. Cette clef est intercalée dans le circuit inducteur du chariot de DU BOIS-REYMOND alimenté par une pile DANIELL. Lorsque la clef est fermée et en même temps rapprochée du cylindre, la pointe de la lamelle la fait basculer, et par conséquent, amène la rupture du courant primaire.

A l'aide de cette disposition le muscle est toujours excité par un courant induit d'ouverture, au même moment de la rotation du cylindre.

Pour tracer au préalable le moment précis de l'excitation, en d'autres mots, pour marquer exactement la situation de la pointe écrivante par rapport au cylindre au moment de l'excitation du muscle, nous faisons tourner lentement le cylindre à la main et nous l'arrêtons au moment où la pointe de la lamelle triangulaire ouvre la petite clef à ressort; à ce moment, un courant induit d'ouverture d'intensité maximale excite le muscle qui se contracte et fait décrire à la pointe écrivante une ligne verticale. Alors nous fermons la clef du courant induit d'abord, puis la petite clef à ressort du courant inducteur et nous abandonnons le cylindre à son mouvement de rotation. Ensuite, nous ouvrons la clef du courant induit et lorsque le cylindre après 4 tours a atteint sa vitesse constante, nous rapprochons la clef à ressort du cylindre : la pointe de la lamelle fait basculer la petite clef et le muscle trace sa courbe maximale. La distance qui sépare le trait vertical et le début de la courbe représente la période de l'énergie latente.

Nous nous sommes assuré, au préalable que le cylindre avait acquis sa vitesse et que la vitesse était constante après 4 tours. Elle est alors de 1 millimètre en 0,0044 de seconde.

Le muscle travaillait toujours isotoniquement avec un poids de 20 gr. suspendu par un fil léger autour de la petite poulie de l'axe.

Mais le rayon de la poulie axiale étant de 3 millimètres et la distance qui sépare l'axe du crochet où est attaché le tendon d'Achille étant de 20 millimètres, le poids de 20 gr. se réduisait à une charge effective de 3 gr. seulement. La longueur du levier, depuis l'axe jusqu'à la pointe écrivante, est de 110 mm. par conséquent le raccourcissement du muscle est agrandi cinq fois et demie.

La mensuration de la période d'énergie latente a été faite à l'aide du microscope à très faible grossissement et armé d'un micromillimètre; la mensuration de l'amplitude des courbes a été faite à l'aide de la loupe et d'une échelle graduée en demi-millimètres.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille mâle de 23 *gr.*

Injection intrapéritonéale de 8 centigr. de bromhydrate de scopolamine, après ligature préalable de la cuisse droite; après une demi-heure décapitation de la grenouille et préparation du muscle empoisonné, plus tard préparation du muscle non empoisonné. 27 Novembre 1895. Température 15° C.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	50	0.0040	21	
II	»	50	0.0040	22	Après 5 min.
III	»	50	0.0048	22	»
IV	»	50	0.0048	21.5	»
			Moyenne 0.0044	**Moyenne** 21.6	
I	Normal	70	0.0035	35	
II	»	70	0.0026	35	»
III	»	70	0.0031	34.5	»
			Moyenne 0.00307	**Moyenne** 34.8	

EXPÉRIENCE II.

Grenouille mâle de 18 *gr.*

29 Décembre 1895. Temp. 14°.5 C. Comme précédemment.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	50	0.0053	26	
II	»	50	0.0053	27	Après 5 min.
III	»	50	0.0057	27.5	»
IV	»	50	0 0066	29	»
V	»	50	0.0055	30	»
VI	»	50	0.0048	31	»
VII	»	50	0.0070	27	»
			Moyenne 0.0057	**Moyenne** 28.2	
I	Normal	100	0.0022	28.5	
II	»	100	0.0022	28.5	»
III	»	100	0.0024	30	»
IV	»	100	0.0020	29	»
V	»	100	0.0024	28.5	»
VI	»	100	0.0027	28	»
VII	»	100	0.0024	30	»
			Moyenne 0.0025	**Moyenne** 28.9	

EXPÉRIENCE III.

Grenouille mâle de 18.5 gr.

2 Décembre 1895. T. 15° C. Comme précédemment, sauf pour la durée de l'empoisonnement qui n'est que 15 minutes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	50	0.0035	21.5	
II	»	50	0.0035	23.5	Après 5 min.
III	»	50	0.0035	23	»
IV	»	50	0 0031	24	»
V	»	50	0.0031	24.5	»
			Moyenne 0.0033	**Moyenne** 23.3	
I	Normal	110	0.0026	21.5	
II	»	110	0.0031	21.5	»
III	»	110	0.0031	21.5	»
IV	»	110	0.0035	23	»
V	»	110	0.0031	22.5	»
			Moyenne 0.0031	**Moyenne** 22	

EXPÉRIENCE IV.

Grenouille femelle de 25 gr.

4 Décembre 1895. Temp. 15° C. Le gastrocnémien gauche est plongé un quart d'heure dans la solution physiologique renfermant 1 o/o de bromhydrate scopolamine. Le muscle gauche est plongé dans la solution physiologique pure.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	30	0.0084	15.5	
II	»	30	0.0079	12	Après 5 min.
III	»	30	0.0077	11.5	»
IV	»	30	0.0114	6.5	»
V	»	30	0.0106	6	»
VI	»	30	0.0132	5.5	»
			Moyenne 0.0099	**Moyenne** 9.5	
I	Normal	80	0.0035	17.5	
II	»	80	0 0033	20	»
			Moyenne 0.0034	**Moyenne** 18.8	

EXPÉRIENCE V.

Grenouille mâle de 18.5 gr.

4 Décembre 1895. Temp. 15° C. Comme dans l'expérience IV.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	40	0.0119	11	
II	»	40	0.0158	10.5	Après 5 min.
III	»	40	0.0123	9	»
IV	»	40	0.0123	8 5	»
V	»	40	0.0141	7.5	»
VI	»	40	0.0154	6	»
VII	»	40	0.0220	5.5	»
VIII	»	40	0 0229	2.5	»
IX	»	40	0.0233	2	»
			Moyenne 0.0144	Moyenne 6.9	
I	Normal	70	0.0092	16	
II	»	70	0.0084	16	»
III	»	70	0.0062	18	»
IV	»	70	0.0053	18.5	»
V	»	70	0 0062	18.5	»
VI	»	70	0.0079	18	»
			Moyenne 0.0079	Moyenne 17.5	

EXPÉRIENCE VI.

Grenouille femelle de 28 gr.

6 Décembre 1895. Temp. 14°.5 C. Comme dans les deux expériences précédentes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	40	0.0044	28	
II	»	40	0.0053	22.5	Après 5 min.
III	»	40	0 0053	19.5	»
IV	»	40	0.0044	20	»
			Moyenne 0.0049	Moyenne 22.5	
I	Normal	70	0.0033	32.5	
II	»	70	0 0031	33	»
			Moyenne 0.0032	Moyenne 32.8	

EXPÉRIENCE VII.

Grenouille mâle de 22 gr.

7 Décembre 1895. Temp. 13°.5 C. Comme dans les trois expériences précédentes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	50	0.0066	11.5	
II	»	50	0.0114	10	Après 5 min.
III	»	50	0.0123	9	»
IV	»	50	0.0132	9	»
V	»	50	0.0136	9	»
VI	»	50	0.0132	7.5	»
VII	»	50	0.0136	6.5	»
VIII	»	50	0.0155	5.5	»
			Moyenne 0.0116	Moyenne 8.6	
I	Normal	80	0.0048	16 5	
II	»	80	0.0035	16	»
III	»	80	0.0048	16	»
			Moyenne 0.0044	Moyenne 16.2	

EXPÉRIENCE VIII.

Grenouille femelle de 23 gr.

9 Décembre 1895. Temp. 15° C. Comme dans les quatre expériences précédentes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	35	0.0136	7.5	
II	»	35	0.0141	7.5	Après 5 min.
III	»	35	0.0145	7	»
			Moyenne 0.0141	Moyenne 7 3	
I	Normal	60	0.0048	16.8	

EXPÉRIENCE IX.

Grenouille mâle de 18.5 gr.

11 Décembre 1895. Temp. 15° C. Comme dans les trois expériences précédentes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	0	0 0145	6	
II	»	0	0.0176	5.5	Après 5 min.
III	»	0	0.0150	5	»
IV	»	0	0.0178	4.5	»
			Moyenne 0.0162	Moyenne 5.3	
I	Normal	70	0 0022	17	
II	»	70	0.0018	17.5	»
III	»	70	0.0018	17	»
			Moyenne 0.0019	Moyenne 17.2	

EXPÉRIENCE X.

Grenouille femelle 22 gr.

11 Décembre 1895. Temp. 15° C. Comme dans les six expériences précédentes.

Courbes	Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	Empoisonné	30	0 0079	10.5	
II	»	30	0.0097	9.5	Après 5 min.
III	»	30	0.0066	9	»
IV	»	30	0 0118	6	»
V	»	30	0.0097	5.5	»
VI	»	30	0.0145	3.5	»
			Moyenne 0.0101	Moyenne 7.3	
I	Normal	60	0.0053	21	
II	»	60	0.0055	20	»
III	»	60	0.0048	20	»
IV	»	60	0.0040	20	»
			Moyenne 0.0049	Moyenne 20.3	

EXPÉRIENCE XI.

Grenouille femelle 28 *gr.*

13 Décembre 1895. Temp. 14° C. Le muscle gastrocnémien et son nerf sont plongés pendant un quart d'heure dans la solution physiologique avec 1 o/o de scopolamine tandis que leurs congénères se trouvent dans la solution physiologique pure; à l'aide du gyrotrope de Pohl, dépourvu de ses deux tiges métalliques entrecroisées on envoie le courant induit maximal soit au nerf soit au muscle. Les électrodes sont appliqués sur le nerf aussi près que possible du muscle.

Courbes		Nerf ou Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	a	Nerf empois.	10	0.0216	23	
	b	Muscle »	50	0.0141	20.5	Après 2 min.
				Différence 0.0075		
II	a	Nerf »	10	0.0216	23 5	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0110	21	» 2 »
				Différence 0.0106		
III	a	Nerf »	10	0.0200	22	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0114	20.5	» 2 »
				Différence 0.0086		
IV	a	Nerf »	10	0.0171	12	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0126	11.5	» 2 »
				Différence 0.0045		
V	a	Nerf »	10	0.0215	14.5	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0079	12	» 2 »
				Différence 0.0136		
				Moyenne, nerf 0.0204	Moyenne pour muscle excité indirectement 19	
				» muscle 0.0194		
				Différence 0 0090	Moyenne pour muscle excité directement 17.1	
I	a	Nerf normal	110	0 0062	32.5	
	b	Muscle »	80	0.0037	27.0	» 2 »
				Différence 0.0025		
II	a	Nerf »	110	0.0069	32	» 5 »
	b	Muscle »	80	0.0035	27	» 2 »
				Différence 0.0034		
III	a	Nerf »	110	0.0070		
	b	Muscle »	80	0.0043		
				Différence 0.0067		
				Moyenne, nerf 0.0067	Moyenne pour muscle excité indirectement 32	
				» muscle 0.0038		
				Différence 0.0029	Moyenne pour muscle excité directement 27	

EXPÉRIENCE XII.

Grenouille femelle de 26.5 gr.

13 Décembre. Temp. 14° C. Comme l'expérience précédente.

Courbes		Nerf ou Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	a	Nerf empois.	0	0 0194	11.5	
	b	Muscle »	50	0.0092	12.5	Après 2 min.
				Différence 0.0102		
II	a	Nerf »	0	0.0176	12.5	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0108	13	» 2 »
				Différence 0.0068		
III	a	Nerf »	0	0.0185	11	» 5 »
	b	Muscle »	50	0.0101	15	» 5 »
				Différence 0.0084		
				Moyenne, nerf 0.0185 » **muscle** 0.0100	**Moyenne pour muscle excité indirectement** 11.7	
				Différence 0.0085	**Moyenne pour muscle excité directement** 13.5	
I	a	Nerf normal	120	0.0061	30	
	b	Muscle »	70	0.0038	25	» 2 »
				Différence 0.0023		
II	a	Nerf »	120	0.0072	32	» 5 »
	b	Muscle »	70	0.0037	24	» 2 »
				Différence 0.0035		
III	a	Nerf »	120	0 0069	31	» 5 »
	b	Muscle »	70	0.0040	25	» 2 »
				Différence 0.0029		
				Moyenne, nerf 0.0067 » **muscle** 0 0038	**Moyenne pour muscle excité indirectement** 31.3	
				Différence 0.0029	**Moyenne pour muscle excité directement** 24.5	

EXPÉRIENCE XIII.

Grenouille mâle de 28 gr.

16 Décembre 1895. Temp. 13°,5. Comme dans les deux expériences précédentes.

Courbes		Nerf ou Muscle	Distance des bobines en millim.	Période d'énergie latente en secondes	Hauteur de la courbe en millimètres	Remarques
I	a	Nerf empois.	0	0.0210	8	
	b	Muscle »	40	0.0095	21	Après 2 min.
				Différence 0.0115		
II	a	Nerf »	0	0.0238	7	» 5 »
	b	Muscle »	40	0 0105	19	» 2 »
				Différence 0.0133		
III	a	Nerf »	0	0.0240	6	» 5 »
	b	Muscle »	40	0.0099	18.5	» 2 »
				Différence 0.0141		
				Moyenne, nerf 0.0229 » muscle 0.0129	Moyenne pour muscle excité indirectement 7 Moyenne pour muscle excité directement 19.5	
I	a	Nerf normal	120	0.0073	33	
	b	Muscle »	60	0.0045	25.5	» 2 »
				Différence 0.0028		
II	a	Nerf »	120	0.0080	33	» 5 »
	b	Muscle »	60	0.0043	25	» 2 »
				Différence 0.0037		
III	a	Nerf »	120	0.0078	32 5	» 5 »
	b	Muscle »	60	0.0047	25.5	» 2 »
				Différence 0.0031		
				Moyenne, nerf 0.0073 » muscle 0.0045 Différence 0.0028	Moyenne pour muscle excité indirectement 32.8 Moyenne pour muscle excité directement 25.5	

Nous pouvons conclure de ces diverses expériences que l'empoisonnement par de fortes doses de bromhydrate de scopolamine agrandit considérablement la période d'énergie latente des muscles et des plaques motrices et abaisse l'amplitude des courbes.

Il n'est pas douteux, à en juger par nos expériences précédentes, que le bromhydrate de scopolamine, le sulfate d'atropine et l'hyoscine à haute dose, sont des poisons protoplasmatiques pour les nerfs moteurs et les muscles striés. Cette action toxique fut cependant niée par les auteurs. La substance des muscles striés, dit von Bezold (24), conserve dans l'empoisonnement par l'atropine toute son excitabilité aussi bien chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid. Pour Pawloff (25), l'hyoscine, même à haute dose, n'aurait aucune influence ni sur le muscle, ni sur les plaques motrices terminales.

Nous avons démontré à l'aide d'une expérimentation très simple, qu'à dose égale, le bromhydrate de scopolamine agit moins énergiquement que ses deux congénères; il nous a paru utile de refaire cette démonstration pour la scopolamine et l'atropine à l'aide de la méthode indiquée récemment par Böhm.

L'action des poisons sur les plaques motrices et sur les muscles ne consiste pas seulement à diminuer et finalement à supprimer leur excitabilité sous l'influence des excitants, mais aussi à les rendre plus vite fatigables pendant qu'ils sont encore en état de réagir.

A l'état normal les muscles sont plus vite fatigués que les nerfs et par conséquent quand l'excitation longtemps prolongée des nerfs moteurs finit par ne plus pouvoir contracter les muscles, l'excitation directe de ceux-ci ne sera pas non plus suivie d'effet. Ainsi tout agent chimique qui laisse le muscle directement excitable, après qu'il ne peut plus réagir sous l'influence de l'excitation indirecte — le nerf moteur étant fatigué — doit être considéré comme un poison des plaques motrices, analogue au curare. De même, l'agent chimique qui rend le muscle plus vite fatigable sous l'influence de l'excitation directe qu'à l'état normal, doit être considéré comme un poison protoplasmatique du muscle.

Voici comment nous avons procédé.

Nous excitons toutes les deux secondes par un courant induit d'ouverture, d'intensité maximale, soit le nerf soit le muscle; à cet effet nous intercalons dans le circuit inducteur le « Stromwähler » de Ludwig se mouvant avec une vitesse constante à l'aide d'un moteur hydraulique.

Une pile Daniell sert à alimenter le courant primaire du chariot de Du Bois-Reymond. Le levier du myographe de Tigerstedt est appliqué

contre le grand cylindre enregistreur de HERING tournant aussi lentement que possible.

Les contractions sont toujours isotoniques.

Le levier est chargé d'un poids de 20 gr. (charge réelle de 3 gr.).

Tantôt, nous injectons le poison dans la cavité péritonéale de la grenouille préalablement pesée, et après une heure nous préparons le gastrocnémien avec son nerf. Tantôt, nous déposons, pendant 10 minutes, le gastrocnémien et son nerf dans la solution physiologique renfermant une dose déterminée de l'un ou l'autre alcaloïde.

Dans les deux cas, nous avons préparé le nerf sciatique aussi soigneusement que possible, en prenant pour règle de rejeter impitoyablement tout muscle galvanoscopique qui se serait contracté ne fut-ce qu'une seule fois pendant la préparation du nerf. Celui-ci restait adhérent à la moelle épinière.

D'autrefois enfin, nous enlevons à la grenouille l'un des gastrocnémiens et le mettons pendant un quart d'heure dans la solution physiologique renfermant soit 1 o/o soit 2 o/o de sulfate d'atropine et après nous le fatiguons; puis, nous enlevons le muscle de l'autre côté et après l'avoir mis pendant le même laps de temps dans la solution physiologique renfermant soit 1 o/o soit 2 o/o de bromhydrate de scopolamine, nous le fatiguons à son tour.

Il importe de remarquer qu'un muscle normal, à en juger par plusieurs expériences que nous avons faites préalablement, n'est complètement fatigué qu'après quatres heures au moins.

Nous avons toujours mis les électrodes métalliques sur le nerf, aussi près que possible du muscle.

TABLEAU I.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le sulfate d'atropine ayant été injecté dans la cavité péritonéale.

Expériences	Dose injectée pour 25 gr. du poids	Dose injectée en gr.	Poids de la grenouille	Contractions avant la fatigue complète	Hauteur de la courbe initiale en millim.	Distance des bobines en millim.
I	0.04	0.029	18	337 81 418	17.5 7.5	100 0
II	0.04	0 027	17	213 4 217	12 4.5	100 0
III	0.04	0.039	24.5	63	10.5	60
IV	0.04	0.04	25	378 256 634	19 8.5	100 0
V	0.04	0.032	20	1012 309 1321	18.5 9.5	100 0
				En moyenne 672		
I	0.06	0.053	22	299 105 404	15 5	100 0
II	0.06	0.046	19	312 37 349	15.5 7	100 0
III	0 06	0.046	19	261 304 565	11 10 5	70 0
IV	0 06	0.055	23	624 163 787	21 8	100 0
V	0.06	0.046	19	206 4 210	13.5 2	100 0
VI	0 06	0.040	16.5	429 162 591	16 8.5	100 0
VII	0.06	0 061	25.5	203 99 302	12.5 5	70 0
				En moyenne 458.3		

TABLEAU II.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le bromhydrate de scopolamine étant injecté dans la cavité péritonéale.

Expériences	Dose injectée pour 25 gr. du poids	Dose injectée en gr.	Poids de la grenouille	Contractions avant la fatigue complète	Hauteur de la courbe initiale en millim.	Distance des bobines en millim.
I	0.04	0.033	20.5	137 38 175	14 3.5	60 0
II	0.04	0.041	26	504 198 702	21 8	110 0
III	0.04	0 029	18	1205 307 1512	19 8.5	9 0
IV	0.04	0.029	18	59 52 111	8 2.5	60 0
V	0.04	0.046	29	494 43 537	17.5 6.5	100 0
VI	0.04	0.035	22	1275 36 1311	18 4	90 0
VII	0.04	0.035	22	225 79 304	16 4.5	80 0
				En moyenne 665		
I	0.06	0 045	18.5	564	16.5	90 0
II	0.06	0.056	23.5	83 26 109	9.5 5.5	80 0
III	0.06	0.067	28	470 8 478	9 3.5	90 0
IV	0.06	0.053	22	143 11 154	11.5 4	80 0
V	0 06	0.036	15	642 39 681	11 8	80 0
VI	0.06	0.053	22	866 161 1007	16 4.5	40
				En moyenne 498.8		

A première vue ces expériences semblent démontrer que l'action du bromhydrate de scopolamine est presque aussi énergique que celle du sulfate d'atropine.

Mais il importe de remarquer que l'atropine agit, nous l'avons déjà dit plus haut et nous le démontrerons plus loin, beaucoup plus énergiquement sur le cœur que la scopolamine. Aussi dans toutes nos expériences nous avons observé qu'après 1 heure d'empoisonnement, le cœur ne battait plus, quand l'empoisonnement avait été produit par l'atropine, tandis qu'il battait encore quand l'empoisonnement avait été déterminé par la scopolamine.

Or, un poison injecté soit sous la peau, soit dans la cavité péritonéale, est d'autant plus vite et plus facilement absorbé qu'il altère moins le travail du cœur. Aussi avons nous remarqué lors de la préparation du muscle gastrocnémien que la quantité de la solution restée dans la cavité abdominale était beaucoup plus considérable après l'empoisonnement par l'atropine qu'après celui par la scopolamine. Cela explique aussi pourquoi, même à dose égale, le même poison exerçait une action fort variable dans les différents cas; l'action de l'atropine comme celle de la scopolamine n'agit pas toujours avec la même intensité sur le cœur.

Nous avons donc trouvé nécessaire d'étudier l'action de ces deux poisons sur les nerfs plongés directement dans la solution du poison pendant 10 minutes.

TABLEAU III.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le muscle gastrocnémien et le nerf sciatique étant plongés dans une solution physiologique contenant 1 o/o de sulfate d'atropine.

Expériences	Nombre de contractions	Hauteur de la courbe initiale en millimètres	Distance des bobines en millimètres	Poids de la grenouille
I	114	5	o	17
II	355	5.5	o	26.5
III	208	7.5	o	22
IV	295	4	o	18
V	281	8	o	23.5
	Moyenne 210.6			

TABLEAU IV.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le muscle gastrocnémien et le nerf sciatique étant plongés dans une solution physiologique contenant 2 o/o de sulfate d'atropine.

Expériences	Nombre de contractions	Hauteur de la courbe initiale en millimètres	Distance des bobines en millimètres	Poids de la grenouille
I	156	5.5	o	19
II	382	9	o	24.5
III	121	13.5	o	18
IV	187	9.5	o	20
	Moyenne 211.5			

TABLEAU V.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le muscle gastrocnémien et son nerf sciatique étant plongés dans une solution physiologique contenant 1 o/o de bromhydrate de scopolamine.

Expériences	Nombre de contractions	Hauteur de la courbe initiale en millimètres	Distance des bobines en millimètres	Poids de la grenouille
I	216	11.5	o	17.5
II	365	26	o	23
III	271	18.5	o	22.5
IV	381	15	o	25
	Moyenne 308.2			

TABLEAU VI.

Recherches sur la fatigabilité des plaques motrices, le muscle gastrocnémien et son nerf sciatique étant plongés dans la solution physiologique contenant 2 o/o de bromhydrate de scopolamine.

Expériences	Nombre de contractions	Hauteur de la courbe initiale en millimètres	Distance des bobines en millimètres	Poids de la grenouille
I	214	10	o	20.5
II	266	11	o	20
III	242	7.5	o	21
IV	245	6.5	o	20.5
	Moyenne 241.8			

TABLEAU VII.

Recherches snr la fatigabilité des muscles striés empoisonnés par le sulfate d'atropine ou par le bromhydrate de scopolamine. L'un des muscles gastrocnémien est plongé dans une solution physiologique renfermant 1 o/o ou 2 o/o de sulfate d'atropine; l'autre, dans une même quantité d'une solution renfermant 1 o/o ou 2 o/o de bromhydrate de scopolamine.

Expériences	Titre de la solution	Nombre de contractions	Hauteur de la courbe initiale en millim.	Distance des bobines en millim.	Poids de la grenouille
I a	Atropine 1 o/o	585 24 609	11.5 9 5	100 o	28
b	Scopolamine »	891 41 932	15 7.5	100 o	17 5
II a	Atropine »	346 49 405	6 3	70 o	18
b	Scopolamine »	591 38 629	9.5 3.5	90 o	21
III a	Atropine »	375 9 384	7 2 5	70 o	18.5
b	Scopolamine »	611 25 636	8 5	90 o	
	Atropine » Scopolamine »	En moyenne 466 » 732.3			
I a	Atropine 2 o/o	65 41 106	7.5 3.5	50 o	17.5
b	Scopolamine »	235 29 264	8 2 5	70 o	
II a	Atropine »	634 49 683	13.5 4	100 o	22
b	Scopolamine »	407 26 433	6.5 3	70 o	
III a	Atropine »	396 19 415	8 6	80 o	22.5
b	Scopolamine »	582 23 604	13 5.5	80 o	
	Atropine » Scopolamine »	En moyenne 318 » 517			

Ces dernières expériences, faites sur des nerfs et des muscles plongés directement dans une solution d'atropine et de scopolamine, montrent à toute évidence que le sulfate d'atropine agit plus énergiquement sur les plaques motrices et sur les muscles striés que le bromhydrate de scopolamine.

3° Action de l'atropine, de la scopolamine et de l'hyoscine sur le cœur et la pression sanguine.

A. Etude sur le cœur de la grenouille,

Nous avons étudié l'action des trois alcaloïdes sur le cœur de la grenouille mis à nu, le poison étant injecté sous la peau.

Abréviations : T = temps. P = nombre de pulsations par minute.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille mâle, 22 gr.			*Animal de contrôle, grenouille mâle, 23 gr.*		
T.	P.	Remarques	T.	P.	Remarques
4 h. 00	50	Inj. de 0.1 mgr. de scopol.	4 h. 02	51	Inject. de 1 cc. de sol. phys. pure.
4 h. 05	52	» » »	4 h. 07	52	
4 h. 10	52	» » »	4 h. 12	51	
4 h. 15	52	» » »	4 h. 17	50	
4 h. 20	51	» » »	4 h. 22	48	» » »
4 h. 25	50	» 0.5 mgr. »	4 h. 27	50	
4 h. 35	52		4 h. 32	50	
4 h. 40	51	» 0 1 mgr. »	4 h. 37	50	
4 h. 45	48		4 h. 42	49	
4 h. 50	46		4 h. 47	48	
			4 h. 52	48	

EXPÉRIENCE II.

Grenouille mâle, 20 gr.			*Animal de contrôle, grenouille mâle, 19 gr.*		
T.	P.	Remarques	T.	P.	Remarques
5 h. 00	74	Inj. de 0.01 gr. de scopol	5 h. 02	50	Inject. de 1 cc. de sol. phys. pure.
5 h. 05	76		5 h. 07	52	
5 h. 10	74		5 h. 12	52	
5 h. 15	75		5 h. 17	49	
5 h. 20	74	Gren. conserve posit. du dos	5 h. 22	50	
5 h. 25	75		5 h. 27	49	
5 h 30	74		5 h. 32	49	

EXPÉRIENCE III.

Grenouille mâle, 11 gr.			*Animal de contrôle, grenouille male, 13 gr.*		
T.	P.	Remarques	T.	P.	Remarques
6 h. 05	57	Inj. de 0.01 gr. de scopol.	6 h. 07	54	Inj. de 1 cc. solut. phys. pure
6 h. 10	59		6 h. 12	56	
6 h. 15	56		6 h. 17	55	
6 h. 20	48	Gren. conserve pos. du dos	6 h. 22	56	
6 h. 25	44	Systole faible	6 h. 27	54	
6 h. 30	38	Abol. compl. des mouvem.	6 h. 32	55	
6 h. 35	36		6 h. 37	53	
6 h. 40	34		6 h. 42	53	
6 h. 45	36	Systole regagne en force	6 h. 47	52	
6 h. 50	44		6 h. 52	52	
6 h. 55	46		6 h. 57	52	
7 h.	50	Gren. cons. encore pos. dos	7 h. 02	52	
7 h. 10	52		7 h 12	51	Injection de 1 cc. sol. physiol.
7 h. 15	40	Inj de 0.01 gr. de scopol.	7 h. 17	52	
7 h. 20	40	Gren. est compl. paralysée	7 h. 22	54	
7 h. 25	38		7 h. 27	54	
7 h. 30	36		7 h. 32	53	
7 h. 35	30		7 h. 37	53	
7 h. 40	32		7 h. 42	50	

EXPÉRIENCE IV.

Grenouille mâle de 16 gr.

T.	P.	Remarques.
6 h. 20	66	Injection de 0.08 gr. de scopolamine.
6 h. 23	66	La systole a conservé sa force.
6 h. 24	60	La systole diminue rapidement en force.
6 h. 26	40	
6 h. 30	30	La grenouille est complètement paralysée
6 h. 35	20	Le cœur est irrégulier.
6 h. 40	18	
6 h. 45	15	A ce moment les nerfs moteurs ne sont déjà plus excitables et les plaques motrices sont paralysées.
6 h. 50	10	
7 h. 00	5	
7 h. 15		Arrêt du cœur.



EXPÉRIENCE V.

Grenouille mâle de 15 *gr.*

T.	P.	Remarques
10 h. 30	52	Injection de 2 mgr. d'atropine.
10 h. 35	47	
10 h. 40	46	
10 h. 45	42	Injection de 1 mgr. d'atropine.
10 h. 50	36	
10 h. 55	31	La systole est très faible; pas de sympt. de parésie dans les membres.
11 h. 00	30	
11 h. 05	29	
11 h. 15	32	La grenouille conserve la position du dos; pas de paralysie.

EXPÉRIENCE VI.

Grenouille mâle de 15 *gr.*

T.	P.	Remarques
5 h. 10	66	Injection de 0.01 gr. d'atropine
5 h. 13	62	
5 h. 15	40	La systole s'affaiblit rapidement.
5 h. 17	29	La grenouille a conservé tous ses mouvements.
5 h. 20	24	
5 h. 25	20	La systole est d'une faiblesse extrême.
5 h. 30	20	
5 h. 35	18	La grenouille conserve position du dos; pas de paralysie des mouvements.
5 h. 40	11	
5 h. 45		Arrêt du cœur; à ce moment les nerfs et muscles répondent encore parfaitement à l'excitation électrique.

EXPÉRIENCE VII.

Grenouille mâle de 11 gr.

T.	P.	Remarques
5 h. 00	55	Injection de 0.01 gr. de hyoscine.
5 h. 05	44	La systole faiblit visiblement.
5 h. 08	42	
5 h. 12	40	La systole est extrêmement faible.
5 h. 15	37	
5 h. 20	32	A ce moment, aucun symptôme de paralysie des mouvements.
5 h. 25	28	
5 h. 30	28	La grenouille conserve la position du dos.
5 h. 35	29	
5 h. 40	29	
5 h. 45	30	
5 h. 50	31	Injection de 0.01 gr. de hyoscine.
6 h. 00	30	La systole est restée d'une faiblesse extrême.
6 h. 10	25	
6 h. 20	20	
6 h. 25	10	
6 h. 35	5	
6 h. 45		Mort. — Les muscles et nerfs réagissent parfaitement à l'excitation électrique. On ne pourrait parler ici d'une altération des muscles ni d'une paralysie des plaques motrices.

EXPÉRIENCE VIII.

Grenouille mâle de 14 gr.

T.	P.	Remarques
5 h. 30	52	Injection de 0.005 gr. de hyoscine.
5 h. 35	49	
5 h. 40	42	
5 h. 45	35	La systole est très faible.
5 h. 50	35	
5 h. 60	36	
7 h. 00	40	
7 h. 05	35	Les réflexes persistent; pas de mouvements.
7 h. 10	37	
7 h. 15	40	
7 h. 20	43	La grenouille ne conserve pas la posit. du dos; légère parésie des membres.

Ces diverses expériences nous prouvent que :

1° Jamais la scopolamine, même à petite dose (Exp. I), n'amène une accélération du cœur. C'est parce que, chez la grenouille, le tonus du nerf vague est nul. Dès lors, bien que les fibres terminales du nerf modérateur du cœur sont paralysées par la scopolamine — comme nous le verrons plus loin — il ne pourrait y avoir accélération du cœur.

2° Des doses relativement fortes de scopolamine, 1/2000 du poids de l'animal, n'amènent aucun changement dans le rythme du cœur (Exp. II).

Or nous avons vu plus haut qu'une dose de 1/3000 du poids de l'animal amène déjà des symptômes manifestes de parésie musculaire. La scopolamine peut donc paralyser les muscles sans agir sur le cœur.

3° Des doses de scopolamine de 1/1000 du poids de l'animal, qui amènent une paralysie presque complète, ont aussi une action nocive sur le cœur (Exp. III). Il y a un ralentissement notable et une diminution sensible de la systole ventriculaire. Ces phénomènes cardiaques disparaissent rapidement, en moyenne, au bout d'une heure; la paralysie dure beaucoup plus longtemps.

4° Des doses mortelles de scopolamine amènent la paralysie du cœur au bout d'une heure. Les nerfs moteurs sont complètement paralysés (Exp. IV).

5° L'atropine à dose de 1/7500 du poids de l'animal, amène déjà un changement notable dans le rythme du cœur : ralentissement et systole plus faible (Exp. V). A dose de 1/5000 du poids de l'animal, l'activité du cœur est très fortement déprimée; il n'y a cependant qu'une légère parésie des membres. L'atropine n'amènera donc jamais des symptômes de parésie dans les membres, sans déteminer en même temps une action très nocive sur le cœur.

6° A doses rapidement mortelles, le cœur est tué avant que les phénomènes de paralysie des plaques motrices puissent se manifester (Exp. VI). Voilà le fait qui a induit les auteurs en erreur, quand ils nient toute action paralysante de l'atropine sur les muscles striés.

7° L'hyoscine, tout comme l'atropine, a une action très toxique sur le cœur. Cette toxicité se manifeste déjà, avec des doses de 1/3000 du poids de l'animal, par un ralentissement du cœur et un affaiblissement de la systole.

8° L'hyoscine peut également à l'instar de l'atropine, et contrairement à la scopolamine, amener l'arrêt du cœur sans paralyser les plaques motrices.

9° Pour l'hyoscine et atropine il faut en moyenne deux heures avant que les phénomènes toxiques sur le cœur disparaissent. Pour la scopolamine, ils disparaissent au bout d'une demie-heure.



Nous avons voulu déterminer si, à l'instar de l'atropine, l'hyoscine et la scopolamine pouvaient ramener les battements du cœur arrêtés par la muscarine.

1° Expériences avec l'hyoscine.

EXP. I. Grenouille mâle de 23 gr.			EXP. II. Grenouille mâle de 20 gr.		
T.	P.	Remarques	T.	P.	Remarques
11 h. 00	50		10 h. 00	52	
11 h. 02		Sur le cœur dénudé 1 goutte de	10 h. 02		1 goutte de muscarine
		muscarine en sol concentrée	10 h. 03	0	2 gouttes d'hyoscine à 1 0/00
11 h. 03	0		10 h. 04	1	
11 h. 04		1 goutte d'hyoscine à 1 0/00	10 h. 05	2	
11 h. 05	2		10 h. 07	10	
11 h. 07	5		10 h. 09	36	1 » » »
11 h. 10	32		10 h. 10	20	1 » » »
11 h. 12	32		10 h. 20	18	
11 h. 15	30		10 h. 30	18	1 » » »
11 h. 25	33		10 h. 40	10	
11 h. 30	40	1 goutte d'hyoscine à 1 1 0/00	10 h. 50	10	
11 h. 40	43	» » »	11 h. 00	5	
11 h. 45	36				
11 h. 50	33				

2° Expériences avec la scopolamine.

EXP. I. Grenouille de 20 gr.			EXP. II. Grenouille de 23 gr.		
T.	P.	Remarques	T.	P.	Remarques
4 h. 00	50	1 goutte de muscar. concentrée	6 h. 20	52	1 goutte de muscarine.
4 h. 01	0		6 h. 22	0	
4 h. 03	10	1 goutte de scopolam. à 1 0/00	6 h. 25	32	1 goutte de scopolam. à 1 0/00
4 h. 05	32		6 h. 30	40	
4 h. 07	51		6 h. 40	50	
4 h. 12	52		6 h. 50	48	
4 h. 25	32		7 h. 00	32	» » »
4 h. 35		» » »	7 h. 05	42	
4 h. 40	48		7 h. 10	50	
4 h. 45	50		7 h. 20	48	
5 h. 00	50		7 h. 25	49	
			7 h. 35	49	
			7 h. 40	45	
			7 h. 45	46	

De ces expériences nous déduisons :

1° Que l'hyoscine et la scopolamine, grâce à leur action paralysante sur le nerf modérateur du cœur, ramènent les pulsations cardiaques arrêtées par l'action excitante de la muscarine sur le centre d'arrêt du cœur.

2° Que l'hyoscine ne peut pas rétablir la fréquence normale du cœur (le nombre de pulsations est tombé de 50 à 43, Exp. I, et de 52 à 36, Exp. II). La scopolamine à la même dose ramène, dans les expériences I et II, le cœur à sa vitesse initiale. Seulement en solution faible de 1 o/oo, l'action de la scopolamine est vaincue après quelque temps par la muscarine. Il faut une nouvelle dose de scopolamine pour ramener intégralement le cœur.

Pourquoi l'hyoscine ne peut-elle, contrairement à la scopolamine, rétablir le fonctionnement initial du cœur? C'est que l'hyoscine à la dose nécessaire pour contrebalancer l'action de la muscarine, exerce déjà une action paralysante soit sur le muscle du cœur, soit sur son système ganglionnaire; à cette même dose, la scopolamine n'a pas cet effet nocif sur le cœur. Ces faits sont bien mis en évidence par les expériences suivantes :

EXP. I. *Grenouile de 25 gr.*			EXP. II. *Grenouille de 24 gr.*		
T.	**P.**	**Remarques**	**T.**	**P.**	**Remarques**
10 h. 00	52	Applicat sur le cœur dénudé de 2 gouttes d'hyoscine à 1 o/oo	10 h. 02	50	Applicat. sur le cœur dénudé de 2 gouttes de scopol. à 1 o/oo
10 h. 05	49		10 h. 07	52	
10 h. 10	48		10 h. 12	51	
10 h. 15	44		10 h. 17	50	
10 h. 30	44	Hyoscine 1 o/oo	10 h. 22	51	Scopolamine à 1 o/oo
10 h. 40	43	» »	10 h. 32	52	» »
10 h. 45	38		10 h. 42	50	
10 h. 50	38		10 h. 47	51	
			10 h. 52	52	

La conclusion générale qui en découle est la suivante :

La scopolamine à dose forte devient certainement un grand poison du cœur; mais, à dose isodynamique, son action sur cet organe est toujours moins nuisible que celle de l'atropine et de l'hyoscine.

Dans les empoisonnements par la muscarine on préférera la scopolamine à ses deux congénères.

Modification du rythme cardiaque sous l'influence de la scopolamine.

Pour étudier de plus près les modifications apportées dans le rythme du cœur, nous nous sommes servi du myographe cardiaque de Marey. Le cœur de la grenouille est saisi entre deux cuillerons dont l'un est fixe et l'autre mobile. Le cuilleron mobile suit les mouvements du cœur et les communique à un levier inscripteur. Un deuxième levier situé en dessous du premier inscrit le temps en secondes.

Dans nos diverses expériences, nous prenons d'abord un graphique normal, puis les graphiques du cœur empoisonné en déposant sur cet organe quelques gouttes d'une solution de scopolamine. Nous comparons le nombre de pulsations en dix secondes chez le cœur normal et chez le cœur empoisonné; l'amplitude est mesurée en millim. sur les courbes ventriculaires.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille mâle 32 *gr.*

T.	P. en 10 secondes	Amplitude	Remarques
10 h. 00	7	7	Nous déposons sur le cœur 4 gouttes de scopolamine à 1 0/0
10 h. 05	5	4	
10 h. 15	4	3	
10 h. 20	4	2.5	4 gouttes de scopolamine à 1 0/0
10 h. 25	4	2	
10 h. 30	3	1.5	
10 h. 35	3	1	
10 h. 40			Irrégularité et mort.

L'étude du graphique nous montre que le ralentissement du cœur a porté presqu'exclusivement sur la diastole.

EXPÉRIENCE II.

Grenouille mâle 52 *gr.*

T.	P. en 10 secondes	Amplitude	Remarques
11 h. 00	10	7	2 gouttes de scopolamine à 4 0/0
11 h. 05	8	3	
11 h. 10	8	1.5	
11 h. 40	10	4	1 goutte de scopolamine à 4 0/0
11 h. 45	8	2	
12 h. 00	8	4	



EXPÉRIENCE III.

Grenouille mâle 52 gr.

T.	P. en 10 secondes	Amplitude	Remarques
3 h. 00	9	10	2 gouttes de scopolamine à 1 o/o
3 h. 05	7	10	
3 h. 10	7	9	
3 h. 15	8	10	» » »
3 h. 30	7	7	
3 h. 40	6	6	
4 h. 10	9	10	» » »
4 h. 20	7	7	» » »
4 h. 30			Les contractions cardiaques sont d'une irrégularité extrême. Dans le graphique nous pouvions difficilement distinguer les courbes ventriculaires. Nous avons continué l'empoisonnement; l'irrégularité du cœur n'a fait que progresser jusqu'à la mort.

A n'en pas douter, la scopolamine est un poison du cœur. L'affaiblissement de la systole suit toujours de près le ralentissement du cœur qui lui, porte surtout sur la diastole. Le ralentissement du cœur avec affaiblissement de la systole, voilà toujours le premier dégré d'un empoisonnement par les alcaloïdes en question. Après vient l'irrégularité suivie de près par la paralysie cardiaque.

B. Action de la scopolamine et de l'hyoscine sur le cœur et la pression sanguine chez les mammifères.

Toutes nos expériences furent faites sur le chien. La scopolamine et l'hyoscine sont injectées en solution à titre variable par la voie jugulaire externe.

La pression du sang, prise dans l'artère carotide reliée au manomètre à mercure de Ludwig, est inscrite sur le papier enfumé du grand appareil enregistreur de Hering.

1° Action de la scopolamine.

Expérience I.

Chien de 5.720 kilogr. — Le chien n'est pas curarisé. Le pneumogastrique droit est sectionné.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
4 50	120	24	Excit. du bout périph. du pneumog. Arrêt complet du cœur.
4 55	120	23	Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
4 56	158	25	L'excit. du pneumog. donne une chute de pression avec ralentissement du cœur.
4 57			Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
4 58	160	28	L'excit. du pneumog. donne un ralentissem. prononcé du cœur. Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
5	162	31	L'excit. du pneumog. ralentit le cœur.
5 01			Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
5 02	162	31	L'exc. du pneumog. ne ral. plus le cœur. Inj. 0.1 mgr. scop.
5 02 10	140	29	
5 02 20	140	30	
5 02 30	145	29	
5 03	150	31	
5 04	158	30	Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
5 04 05	160	31	
5 04 10	158	30	
5 04 20	148	31	
5 10 20	158	30	Injection de 0.2 mgr. de scopolamine.
5 10 25	162	31	
5 10 30	154	30	
5 13 30	160	31	
5 18 30	162	30	

EXPÉRIENCE II.

Chien de 5.900 *kilog. — Le chien est curarisé. Les deux pneumogastriques sont sectionnés.*

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
5	108	28	
5 02			Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
5 02 05	114	27	
5 02 10	100	26	
5 02 20	80	26	
5 02 30	60	25	
5 03	80	26	
5 05	106	27	» » »
5 05 05	108	27	
5 05 10	100	27	
5 08	110	28	

EXPÉRIENCE III.

Chien de 9.500 *kilogr. — Le chien est curarisé.*

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
5	176	28	
5 01	1		Section des deux pneumogastriques.
5 02	230	33 à 34	Injection de 0.1 mgr. de scopolamine.
5 02 05	232	34	
5 02 10	230	33	
5 02 15	224	33	
5 02 20	210	32	
5 02 30	204	32	
5 02 50	199	32	
5 03	192	32	
5 04 10	188	32	
5 04	196	34	
5 05	200	33	
5 06	208	33	
5 07	215	33	
5 08	220	33	
5 10	230	33	

De ces expériences nous concluons :

1° La scopolamine à petite dose amène une accélération du cœur par paralysie des terminaisons du nerf modérateur. Cette accélération va en augmentant avec la dose injectée, à la condition qu'on ne dépasse pas la dose suffisante pour paralyser complètement les terminaisons du vague (Exp. I).

2° L'augmentation de la pression sanguine, déterminée dans l'expérience I par des doses de scopolamine inférieures à la dose toxique pour les terminaisons du vague, dépend précisément de la paralysie de ces terminaisons et est concomittante avec l'accélération du cœur.

Jamais la scopolamine n'amène une augmentation de la pression sanguine par excitation du centre vaso-constricteur comme le veut E. Rotislaw. Si l'auteur dans deux expériences a pû constater une augmentation de la pression sanguine, c'est précisément parce qu'il y a eu paralysie des vagues et une accélération du cœur consécutive aux injections de faibles doses de scopolamine. Dans une première expérience, l'auteur obtient une augmentation de la pression sanguine après 3 injections successives de scopolamine, mais il ne fait point remarquer que les doses injectées (0.05 mgr.) sont trop faibles pour paralyser complètement les vagues. Dans une seconde expérience, où les doses injectées dépassent la dose toxique pour les vagues, et dans une troisième où il coupe préalablement les pneumogastriques, l'auteur fait remarquer lui-même qu'après chaque injection la pression monte durant quelques secondes pour retomber aussitôt et même descendre sensiblement sous la normale. Voilà des résultats absolument conformes aux nôtres.

Dans l'expérience I après paralysie des vagues, mais surtout dans les expériences II et III après section préalable des vagues, nous voyons sous l'influence de doses très faibles (0.1 mgr.) la pression monter durant cinq à dix secondes, puis descendre et atteindre son maximum de chute après une minute (Exp. III) ensuite remonter lentement pour revenir à la normale en moyenne après quatre minutes. Ces chutes de pression ne sont plus accompagnées d'un ralentissement du cœur.

Comment se comporte le cœur envers des doses plus fortes?

EXPÉRIENCE IV.

Chien de 7 kilgr. — Le pneumogastrique droit est coupé.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
10	136	29	
10 02			Inj. de 1 mgr. de scopol. Les termin. du vague sont paralysées.
10 05	140	36	Injection de 0.04 gr. de scopolamine.
10 05 05	142	36	
10 05 10	120	36	
10 05 20	118	36	
10 08	135	36	
10 09	140	36	Injection de 0.03 gr. de scopolamine.
10 09 05	142	36	
10 09 10	120	34	
10 09 15	118	32	
10 09 20	112	32	
10 13	140	35	Injection de 0.16 gr. de scopolamine.
10 13 05	142	35	
10 13 10	100	32	
10 13 20	60	29	
10 18	130	32	

EXPÉRIENCE V.

Chien de 7 kilogr., curarisé.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
11	76	34	Injection de 0.03 gr. de scopolamine.
11 00 10	60	34	
11 00 20	58	34	
11 03	76	35	» 0.04 gr. »
11 03 10	44	33	
11 04	68	34	
12 05	78	35	» 0.05 gr. »
11 05 10	42	32	
11 07	68	34	
12 10	70	35	

Ces deux expériences nous montrent clairement que, sous l'influence de hautes doses, la pression sanguine descend notablement bien avant que le cœur commence à se ralentir. Cette chute de la pression atteint son maximum après 10 à 20 secondes; la pression est revenue à la normale en moyenne 4 à 5 minutes après l'injection.

D'où dépend cette chute de pression?

Déjà à des doses de 0.1 mgr. (Exp. II et III), nous avions un abaissement notable de la pression sanguine alors qu'il a fallu pousser la dose à 0.10 gr. pour avoir un ralentissement sensible du cœur. Il ne pourrait donc être question ici, pour expliquer la chute de la pression sanguine avec toute dose inférieure à 0.16 de gr. scopolamine, d'un affaiblissement de la force motrice du cœur, car il est probable à en juger par nos expériences multiples sur le cœur de la grenouille, que cet affaiblissement se serait trahi par un ralentissement notable. Nous devons donc admettre ici une vasodilation. D'ailleurs cette vasodilatation peut s'observer à l'œil nu dans les organes abdominaux de tous nos animaux (chiens, lapins, grenouilles) scopolaminisés.

Elle fut observée directement par E. Rotislaw sur les reins et la rate de bœuf à l'aide des méthodes indiquées par Kobert et Thomson.

Cette vasodilatation est-elle d'origine centrale c'est-à-dire bulbo-médullaire ou d'origine périphérique? Le temps nous a manqué pour élucider cette question.

Quelle est la dose toxique qui paralyse les terminaisons du vague? De l'expérience I et de plusieurs autres, faites exclusivement dans ce but, nous pouvons conclure que la dose toxique moyenne par kilogr. d'animal chez le chien est de 0.04 mgr.

2° Action de l'hyoscine.

EXPÉRIENCE I.

Chien de 6 kilogr., curarisé. Le pneumogastrique droit est coupé.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
5	50	15	Injection de 1 mgr. d'hyoscine.
5 00 10	52	16	Les vagues sont paralysés.
5 00 20	54	17	
5 00 30	56	18	
5 02	60	18	Injection de 3 mgr. d'hyoscine.
5 02 10	60	15	
5 02 20	60	14	
5 03	50	14	" 0.08 gr. "
5 03 20	30	13	
5 03 30	16	11	
5 06	26	12	
5 07	28	13	
5 10	35	14	
5 12	50	14	

EXPÉRIENCE II.

Chien de 4.50 kilogrammes.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
5	110	19	Inj. de 1 mgr. d'hyoscine. Les pneumog. sont paralysés.
5 02	128	28	
5 02 10	128	28	
5 02 20	130	27	
5 04	130	27	Injection de 1 mgr. d'hyoscine.
5 04 10	130	26	
5 04 20	130	26	
5 05	129	27	» 5 mgr. »
5 05 20	130	27	
5 06	130	27	
5 07	128	27	
5 10	127	27	» 5 mgr. »
5 10 20	122	27	
5 10 30	123	27	
5 11	125	27	
5 14	128	27	» 0.02 gr. »
5 14 10	125	27	
5 14 20	120	27	
5 14 30	118	27	
5 17	125	27	
5 20	128	27	» 0.05 gr. »
5 20 20	120	26	
5 20 30	108	27	
5 20 40	114	27	
5 23	116	27	
5 30	120	26	
5 35	128	26	

EXPÉRIENCE III.

Chien de 5 kilogrammes.

T.	Press. sang. en millim. de mercure	Pulsations du cœur en 10 secondes	Remarques
H. M. S.			
5	50	22	Inj. de 0.1 mgr. d'hyoscine.
5 00 20	50	23	L'excit. du pneumog. donne un ralentissement marqué du cœur. Inj. de 0.1 mgr.
5 01	60	24	L'excit. du pneumog. fait monter la press. Seules les fibres accélératrices du nerf modérateur réagissent Inj 0.1 mgr.
5 01 20	66	23	
5 02 20	60	23	Inject de 0.3 mgr.
5 02 40	70	23	
5 03 40	64	23	

De ces expériences nous pouvons conclure que l'hyoscine exerce sur la pression sanguine une action différente de celle de la scopolamine. Des doses faibles de 0.1 mgr., même après paralysie des vagues (Exp. III), élèvent la pression sanguine contrairement à ce qui arrive pour la scopolamine Cette augmentation de la pression sanguine est passagère et ne dure guère au delà de une à deux minutes. Comment expliquer cette augmentation de pression et cette différence d'action avec la scopolamine? Faut-il croire qu'à dose faible, l'hyoscine excite le centre vasoconstricteur amenant ainsi un rétrécissement des artères périphériques? Cette action rapprocherait l'hyoscine davantage de l'atropine, qui d'après Nothnagel (26) augmente également la pression sanguine, d'une part en paralysant les terminaisons du vague, d'autre part en déterminant une vasoconstriction.

A doses plus fortes (1 mgr. par kilogr. d'animal), l'hyoscine amène une vasodilatation déjà manifeste à l'œil nu dans les organes abdominaux; aussi, à partir de cette dose, toute injection détermine-t-elle un abaissement de la pression; si les doses injectées ne dépassent point 0.05 gr. à 0.08 gr. pour un chien de 5 à 8 kilgr., la chute de pression n'amène pas un ralentissement marqué du cœur. De sorte que tout comme pour la scopolamine, le facteur qui amène la chute de la pression sanguine c'est encore la vaso-dilatation.

De l'expérience III et autres, faites exclusivement dans ce but, nous pouvons conclure qu'il faut pour paralyser les fibres terminales du vague, une dose moyenne de 0.02 mgr. d'hyoscine par kilgr. d'animal, c'est une dose correspondant à la moitié de la dose toxique pour les mêmes fibres avec la scopolamine. On voit combien Wood est dans l'erreur, quand il nie toute action paralysante de l'hyoscine sur le nerf modérateur du cœur.

Pour résumer ces expériences sur le cœur et la pression sanguine des animaux à sang chaud avec l'hyoscine et la scopolamine, disons :

1° Que ces deux alcaloïdes ont, comme l'atropine, un pouvoir paralysant extrême sur les fibres modératrices du vague.

2° Que jamais ils ne ralentissent le cœur à petite dose, comme le ferait l'atropine d'après les observations de Nothnagel, Nous estimons que tout ralentissement du cœur survenant par l'hyoscine et la scopolamine est un symptôme grave d'empoisonnement.

3° La scopolamine n'élève la pression sanguine que pour autant qu'elle paralyse les terminaisons du vague et non pas par une excitation du centre vasoconstricteur. Toute dose dépassant la dose toxique pour le nerf modérateur du cœur abaisse la pression sanguine.

L'hyoscine, au contraire, même après paralysie du nerf vague peut encore élever la pression sanguine, très probablement par excitation du centre vasoconstricteur.

4° Action de la scopolamine sur les sécrétions.

A. Sur la sécrétion salivaire.

La scopolamine tarit la sécrétion salivaire au même titre que l'atropine. Cette action est des plus puissantes, comme le démontrent les expériences suivantes.

EXPÉRIENCE I.

Chien de 29 kilgrammes.

Nous introduisons dans le canal de WHARTON une longue et fine canule métallique; en même temps nous isolons la corde du tympan, nous comptons le nombre de gouttes de salive qui tombent en 5 minutes.

5 minutes = 9 gouttes.
5 » = 11 »
5 » = 10 »

Total 30 gouttes.
En moyenne 10 gouttes en 5 minutes.

Nous injectons 0.5 mgr. de scopolamine sous la peau et nous commençons à compter les gouttes cinq minutes après l'injection.

5 minutes = 0 gouttes.
5 » = 0 »
5 » = 0 »

L'excitation de la corde du tympan (chariot de DUBOIS-REYMOND, élément DANIELL) ne produit plus la moindre sécrétion; nous mettons le vague à nu; son excitation (les bobines du chariot étant à la même distance que pour l'excitation de la corde du tympan) ralentit fortement le cœur sans pouvoir l'arrêter. Nous en concluons que les nerfs sécrétoires des glandes salivaires sont plus sensibles encore à l'action de la scopolamine que les terminaisons cardiaques du vague.

EXPÉRIENCE II.

Chien de 20 kilgr. — Même technique opératoire.

5 minutes = 15 gouttes.
5 » = 12 »
5 » = 15 »

Total 42 gouttes.
En moyenne 14 gouttes en 5 minutes.

Nous injectons sous la peau 0,2 mgr. de scopolamine. Nous comptons cinq minutes après l'injection.

5	minutes	=	5	gouttes.
5	»	=	3	»
5	»	=	4	»
		Total	12	gouttes.

En moyenne 4 gouttes en 5 minutes.

Nous injectons sous la peau 0.2 mgr. de scopolamine; nous comptons cinq minutes après l'injecton.

L'excitation de la corde du tympan n'amène plus de secrétion. L'excitation du vague ralentit le cœur sans pouvoir l'arrêter.

Ces deux expériences nous prouvent qu'à doses très faibles (0.00002 gr. par kilogr. d'animal) la scopolamine tarit complètement la sécrétion salivaire. Son action, tout comme celle de l'atropine, porte sur les fibres sécrétoires de la corde du tympan.

B. Sur la sécrétion biliaire.

Technique. Nous expérimentons sur des lapins curarisés. Le ventre de l'animal est incisé sur la ligne médiane; une canule est introduite dans le canal cholédoque; celle-ci est reliée à un tube qui passe par une boutonnière pratiquée dans la paroi abdominale soigneusement recousue. Le lapin est réchauffé par une source de chaleur constante, non par des linges mouillés dont le poids empêche l'écoulement régulier de la bile. Nous comptons les gouttes de bile qui tombent avant et après les injections de scopolamine qui se font pas la veine jugulaire externe.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2.5 kilogrammes.

De 5 h. 00 à 5 h. 05	=	30	gouttes.
5 h. 05 à 5 h. 10	=	24	»
5 h. 10 à 5 h. 15	=	30	»
	Total	84	gouttes

En moyenne 24 gouttes en 5 minutes.

5 h. 30 Injection de 0.002 gr. de scopolamine.

De 5 h. 35 à 5 h. 40	=	14	gouttes.
5 h. 40 à 5 h. 45	=	12	»
5 h. 45 à 5 h. 50	=	16	»
	Total	42	gouttes.

En moyenne 24 gouttes en 5 minutes.

6 h. 00 Injection de 0.002 gr. de scopolamine.
De 6 h. 05 à 6 h. 10 = 13 gouttes.
6 h. 10 à 6 h. 15 = 13 »
6 h. 15 à 6 h. 20 = 10 »
Total 36 gouttes.
En moyenne 12 gouttes en 5 minutes.

6 h. 25 Injection de 0 005 gr. de scopolamine.
De 6 h. 28 à 6 h. 33 = 8 gouttes.
6 h. 33 » 6 h. 38 = 11 »
6 h. 38 à 6 h. 43 = 8 »
Total 27 gouttes,
En moyenne 9 gouttes en 5 minutes.

6 h. 50 Injection de 0 01 gr. de scopolamine.
De 6 h. 53 à 6 h. 58 = 14 gouttes.
6 h. 58 à 7 h. 02 = 8 »
7 h. 02 à 7 h. 07 = 6 »
7 h. 07 à 7 h. 12 = 18 »
7 h. 12 à 7 h. 17 = 17 »
Total 60 gouttes.
En moyenne 14 gouttes en 5 minutes.

EXPÉRIENCE II.

Lapin de 2,500 *kilogrammes.*

De 4 h. 40 à 4 h. 45 = 38 gouttes.
4 h. 45 à 4 h. 50 = 38 »
4 h. 50 à 4 h. 55 = 38 »
Total 114 gouttes.
En moyenne 38 gouttes en 5 minutes.

4 h 57 Injection de 0.005 gr. de scopolamine.
De 5 h. 00 à 5 h. 05 = 33 gouttes.
5 h. 05 à 5 h. 10 = 28 »
5 h. 10 à 5 h. 15 = 26 »
5 h. 15 à 5 h. 20 = 25 »
5 h. 20 à 5 h. 25 = 28 »
Total 140 gouttes.
En moyenne 28 gouttes en 5 minutes.

	5 h. 30	Injection de 0.05 gr. de scopolamine.	
De	5 h. 33 à 5 h. 38	=	24 gouttes.
	5 h. 38 à 5 h. 43	=	29 »
	5 h. 43 à 5 h. 48	=	29 »
		Total	72 gouttes.

En moyenne 24 gouttes en 5 minutes.

EXPÉRIENCE III.

Lapin de 2.6 kilogrammes.

De	5 h. 00 à 5 h. 5	=	30 gouttes.
	5 h. 05 à 5 h. 10	=	31 »
	5 h. 10 à 5 h. 15	=	35 »
		Total	96 gouttes.

En moyenne 32 gouttes en 5 minutes.

	5 h. 15	Injection de 0.002 gr. de scopolamine.	
De	5 h. 18 à 5 h. 23	=	25 gouttes.
	5 h. 23 à 5 h. 28	=	27 »
	5 h. 28 à 5 h. 33	=	24 »
	5 h. 53 à 5 h. 38	=	24 »
		Total	100 »

En moyenne 25 gouttes en 5 minutes.

	5 h. 38	Injection de 0.002 gr. de scopolamine.	
De	5 h. 40 à 5 h. 45	=	22 gouttes.
	5 h. 45 à 5 h. 50	=	16 »
	5 h. 50 à 5 h. 55	=	17 »
	5 h. 55 à 6 h. 00	=	20 »
	6 h. 00 à 6 h. 05	=	15 »
		Total	90 gouttes.

En moyenne 18 gouttes en 5 minutes.

Ces expériences nous prouvent clairement que la scopolamine diminue la sécrétion biliaire. Il faut injecter en moyenne de 1 à 2 mgr. par kilogr. d'animal, pour obtenir une diminution notable ; à doses fortes, la sécrétion biliaire peut être diminuée de moitié.

A quoi faut-il attribuer cette influence?

S'agit-il d'une influence directe comme pour les glandes salivaires? Existe-t-il des fibres sécrétoires dont les terminaisons sont paralysées par la scopolamine? Il est certain que la scopolamine exerce une action



indirecte sur la sécrétion biliaire par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Nous savons en effet que, déjà à dose de 5 mgr., il y a une diminution de la pression sanguine et une vasodilatation bien visible dans les organes abdominaux; par suite il y a un ralentissement du courant sanguin. C'est bien là une cause de diminution de la sécrétion biliaire.

C. Sur la sécrétion urinaire et les phénomènes de la nutrition intime.

Quant à l'action de l'atropine sur la sécrétion urinaire, dit Nothnagel, il n'existe là dessus aucune observation bien probante. Gray a trouvé la quantité d'urine augmentée. Harley a noté une augmentation de l'élimination de l'azote, de l'acide sulfurique et de l'acide phosphorique, et une diminution des chlorures.

Thomson (27) trouve que l'atropine diminue la sécrétion urinaire et l'excrétion de l'azote; L. Walti (28) arrive aux mêmes résultats. L'auteur en conclut que l'atropine a une action directe sur les nerfs sécrétoires du rein.

Thomson et L. Walti étudiaient la sécrétion urinaire en créant des fistules temporaires L'atropine était injectée par la veine jugulaire externe.

Une fistule temporaire a toujours l'inconvénient de tarir plus ou moins la sécrétion de l'organe intéressé; encore que les expériences de ces auteurs ne nous renseignent nullement sur la quantité absolue des urines émises en 24 heures ni sur l'excrétion des fixa.

Nous avons étudié la sécrétion urinaire et l'excrétion de l'azote, de l'acide phosphorique et des chlorures sur des lapins et des chiens mis en équilibre de nutrition. A cet effet les lapins reçurent tous les jours 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine. Les chiens reçurent tous les jours 200 gr. de lait et 150 gr. de pain noir. Lapins et chiens ont été placés dans des cages spéciales permettant de récolter toutes les urines qui sont prises tous les matins entre 10 et 11 heures. Le dosage de l'urée a été effectué à l'aide de l'uromètre de Depaire. Les chlorures furent dosés par la méthode volumétrique de Mohr; les phosphates par la méthode à l'acétate d'urane, la teinture de cochenille servant d'indicateur.

A. EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

EXPÉRIENCE I

Nous avons administré la scopolamine en injection hypodermique tous les jours à la même heure.

Jours	Poids de l'animal en kilogr.	Quantité d'urine par jour en cc.	Urée par jour en grammes	Phosphates par jour en grammes	Chlorures par jour en grammes	Remarques
1	2.280	152	1.151	0.380	0.410	
2	2.280	187	1.503	0.467	0.538	
3		185	0.976	0.370	0.580	
4	2.290	157	1.025	0.431	0.559	
5		120	0 982	0.315	0.559	
6		129	0.986	0.390	0.526	
7	2.295	170	1.537	0.337	0.529	
	Totaux :	1100	8.160	2·690	3.698	
	Moyennes :	159	1.166	0.384	0 528	
8	2.298	80	0.632	0.160	0.300	Inj. hypod. de 0.002 gr. de scopol.
9		117	0.764	0.118	0.392	» » »
10	2.290	148	0.743	0.351	0.318	» » »
11		120	0.964	0.270	0.369	» » »
12	2.285	110	0.939	0.192	0.363	» » »
13		105	0.944	0.221	0.315	» » »
14	2.280	108	0.959	0.266	0.216	» » »
	Totaux :	788	5.965	1.678	2.273	
	Moyennes :	112	0.852	0.239	0.324	

EXPÉRIENCE II.

La scopolamine est donnée en instillation dans l'œil.

Jours	Poids de l'animal en kilogr.	Quantité d'urine par jour en cc.	Urée par jour en grammes	Phosphates par jour en grammes	Chlorures par jour en grammes	Remarques
1	2.300	165	0.972	0.369	0.430	
2		112	0.900	0.308	0.425	
3		185	0.976	0.370	0.449	
4		157	1.025	0 431	0.355	
5		142	0·856	0.337	0.410	
6		170	0.889	0.398	0.415	
7	2.350	130	0 914	0,392	0.436	
	Totaux :	1061	5.532	2.605	2.910	
	Moyennes :	151	0.790	0.372	0.415	
8	2.355	110	0.608	0.247	0.385	Instillation, deux fois par jour, de 1 goutte d'une sol. de scop. à 4 0/0.
9		102	0.563	0.216	0.255	
10		130	0.555	0.211	0.325	
11		115	0 629	0.275	0.275	
12		110	0.746	0.316	0.365	
13		184	0.717	0.262	0.252	
14		125	0.872	0.356	0.300	
	Totaux :	876	4.690	1.883	0.257	
	Moyennes :	125	0.670	0.269	0.322	

Ces expériences furent répétées sur plusieurs lapins. Toutes ont donné les mêmes résulats, à part une question de dégré. Aussi nous sommes-nous contenté d'en reproduire deux qui reflètent assez bien la moyenne des autres. Les chiffres nous montrent clairement l'action dépressive exercée sur la glande rénale pas la scopolamine. Déjà sous l'influence de faibles doses (0.002 gr. par jour), la quantité absolue des urines a baissé notablement. L'excrétion des fixa a diminué dans une proportion sensible. La comparaison des moyennes prises de sept en sept jours du lapin normal au lapin injecté nous font voir une diminution très forte pour l'excrétion de l'urée, des phosphates et des chlorures.

B. EXPÉRIENCES SUR LES CHIENS.

EXPÉRIENCE I.

Chien de 2.5 kilogrammes.

La scopolamine est injectée également sous la peau tous les jours.

Dates	Quantité d'urine par jour en cc.	Urée par jour en grammes	Phosphates par jour en grammes	Chlorures par jour en grammes	Remarques
1	173	3.377	0.519	1.557	Chien normal.
2	330	3.018	0.742	1.815	
3	195	3.965	0.658	1.462	
4	255	3.803	0.551	1.581	
5	143	3.641	0.536	1.315	
6	272	3.317	0.880	1.904	
7	172	3.518	0 623	1.634	
Totaux :	1541	24.639	4.509	11 268	
Moyennes :	220	3.52	0.644	1.610	
8	155	2.414	0.387	1 007	Inj. hypod. de 0.001 gr. de scopol.
9	240	3.015	0.660	1 200	» » »
10	158	2.699	0.553	1.106	» » »
11	110	2 487	0.453	1.090	» » »
12	153	2.661	0.554	0 994	» » »
13	250	2,764	0.625	1.251	» » »
14	192	3.692	0.552	1.950	» » »
Totaux :	1258	19.732	3.784	7.598	
Moyennes :	179	2.819	0.540	1.085	

EXPÉRIENCE II.

Chien 4 kilogrammes

Nous instillons la scopolamine dans l'œil.

Dates	Quantité d'urine par jour en cc.	Urée par jour en grammes	Phosphates par jour en grammes	Chlorures par jour en grammes	Remarques
1	157	4.497	0.878	1.727	Chien normal.
2	212	3.515	0.568	1.746	
3	175	3.078	0.568	1.312	
4	109	3 013	0.517	1.153	
5	192	2.991	0.528	1.344	
6	270	3.663	0.675	1.620	
7	150	3.090	0.637	1.000	
Totaux :	1265	22.857	4 371	9.902	
Moyennes :	180	3.265	0.624	1.414	
8	195	2.450	0.609	1.267	Instillation, deux fois par jour, de 1 goutte d'une sol. de scopol. à 4 o|o.
9	218	2.241	0 549	1 420	
10	197	2 239	0.495	0.925	
11	250	2.553	0.571	1.250	
12	124	2.492	0.620	1.110	
13	100	2.764	0.537	1.200	
14	110	2.749	0.543	1.305	
Totaux :	1194	17 488	3.924	8.477	
Moyennes :	170	2.498	0.560	1 211	

Ces expériences nous prouvent que la scopolamine, soit en injection hypodermique soit en instillation dans l'œil, exerce sur le rein du chien une action dépressive au même titre que chez le lapin. La quantité absolue des urines est notablement diminuée, les moyennes pour l'élimination de l''azote, des phosphates et des chlorures ont sensiblement baissé.

En somme, il reste acquis que la scopolamine, au même titre que l'atropine, exerce une influence nocive sur les phénomènes de la nutrition intime. Les processus de la désassimilation, et peut-être aussi ceux de l'assimilation, sont sensiblement ralentis. Chez nos chiens nous ne pouvions pas dépasser la dose de 0.002 mgr. en injection hypodermique sans provoquer au bout de quelques jours une anorexie complète. Les chiens refusent leurs aliments et en peu de temps survient une dénu-

trition profonde d'autant plus rapide, que, comme nous le démontrerons plus loin, l'animal perd de l'albumine avec les urines.

De ces expériences avec l'atropine, L. WALTI conclut que cet alcaloïde paralyse directement les nerfs sécrétoires du rein. La scopolamine agit-elle de même? Nous ne pourrions résoudre la question.

Disons seulement que l'existence des nerfs sécrétoires du rein est hypothétique. D'autre part, il est certain que les perturbations vasculaires amenées dans le rein par la scopolamine (diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression veineuse avec ralentissement du courant sanguin) sont des conditions toutes faites pour diminuer la sécrétion urinaire.

Quoi qu'il en soit, ces expériences nous démontrent clairement que la scopolamine et ses congénères, l'atropine et l'hyoscine, dont l'action est plus intense encore, deviendront des médicaments dangereux dans toute affection rénale ou dans toute autre maladie où il serait contr'indiqué de diminuer la quantité d'urine et l'excrétion des produits de la désassimilation. Ces faits ressortiront plus clairement encore de notre étude histologique du rein.

5° Action de la scopolamine sur les centres cérébraux.

La disparition rapide des mouvements volontaires, tant chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid, devait nous faire songer immédiatement à une action dépressive de la scopolamine sur les centres cérébraux. PAWLOFF attribue même uniquement la disparition des mouvements volontaires sous l'influence de l'hyoscine à une action sur les centres cérébraux. KOBERT parle d'une même action paralysante avec la scopolamine et l'hyoscine.

Nous avons repris cette étude pour la scopolamine. A cet effet, nous excitons l'écorce cérébrale dénudée par trépanation au moyen des électrodes intercalés dans le circuit inducteur du chariot de DUBOIS-REYMOND alimenté par une pile DANIELL.

EXPÉRIENCE I.

Chien de 4 kilogrammes.

Nous avons trépané à côté de la ligne médiane à gauche; nous sommes en dehors de la scissure cruciale dans le domaine de la 2e circonvolution fondamentale, à l'endroit où se trouvent les centres mo-

teurs des muscles de la face (centre facial) et des muscles orbiculaires des paupières. Une deuxième trépanation est faite également à gauche en avant de la scissure cruciale, au niveau des centres moteurs pour les muscles de la nuque (FRITSCH et HITZIG).

Temps	Distance des bobines en centim.	Remarques.
10 h. 30	15	Forte contraction des muscles orbiculaires et faciaux des deux côtés. Contraction des muscles de la nuque du côté opposé.
10 h. 35		Injection hypodermique de 0.002 gr. de scopolamine, soit 0.5 mgr. par kilogr. d'animal.
10 h. 40	13	Contraction des muscles de la face et de la nuque du côté opposé.
10 h. 45	13	Pas de contraction.
	10	Contraction des muscles de la face; rien pour les muscles de la nuque.
10 h. 50	10	Mêmes phénomènes.
11 h. 00		Injection de 0.01 gr. de scopolamine.
11 h. 05	10	Contraction des muscles orbiculaires et faciaux. Aucune contraction dans les muscles de la nuque.
11 h. 10	10	Pas de contraction.
	9	» »
	8	Contraction des muscles de la face.
	5	Pas de contraction des muscles de la nuque.
	4	Contraction des muscles de la nuque.
11 h. 15	4	» faible des muscles de la face.
	2	» des muscles de la nuque.
11 h. 30	8	» » » face.
	4	» » » nuque.
11 h. 40	10	» » » face.
	8	» » » nuque.
12 h. 00	12	» » » face.
	10	» » » nuque.
12 h. 20	13	» » » face.
	10	» » » nuque.

EXPÉRIENCE II.

Chien de 3 kilogrammes.

Nous dénudons l'écorce cérébrale immédiatement en arrière de la scissure cruciale à droite. Nous sommes au niveau des centres moteurs pour la patte postérieure et les muscles de la queue, dans le domaine de la première circonvolution frontale; nous empiétons aussi sur la seconde circonvolution dans le domaine du centre facial.

Temps.	Distance des bobines en centim.	Remarques.
10 h. 00	20	Contraction des muscles de la patte postérieure gauche et mouvements de la queue. Contraction très forte dans les muscles de la face des deux côtés.
10 h. 01		Injection hypodermique de 0.003 gr. de scopolamine.
10 h. 05	18	Contraction des muscles de la face.
10 h. 10	17	» » »
	16	Mouvements de la queue.
10 h. 15	15	Contraction des muscles de la face à gauche.
	12	Faibles mouvements de la queue.
10 h. 20	12	Contraction des muscles de la face.
	10	Mouvements de la queue.

Nous agrandissons la plaie pour atteindre, dans le domaine de la deuxième circonvolution fondamentale, les centres moteurs de la patte antérieure.

10 h. 40	10	Mouvements de la patte antérieure. Pas de contraction des muscles de la patte postérieure.
10 h. 50	15	Mouvements des muscles de la face.
	13	» » patte antérieure.
	10	» » » postérieure.
11 h. 00	19	» » face.
	18	» » patte antérieure.
	13	» » » postérieure.

Nous voyons qu'à la dose de 0.001 gr. par kilogramme d'animal, le cerveau perd très rapidement son excitabilité électrique. Cette diminution atteint tout spécialement les centres pour les muscles de la patte postérieure et respecte davantage ceux de la patte antérieure et le centre facial.

L'excitabilité des divers centres redevient presque normale 1 heure et demie après des injections hypodermiques n'ayant pas dépassé 0.002 gr. par kilgr. d'animal; à notre avis, il faut être trés prudent dans les conclusions à tirer de ces résultats.

Les auteurs (Pawloff et Kobert) n'ont tenu aucun compte de la paralysie des plaques motrices terminales. Comment admettre avec Pawloff que l'hyoscine détermine une paralysie complète par sa seule action paralysante sur le cerveau, alors que toutes nos expériences font foi d'une paralysie concomittante des plaques motrices? Il est certain que des doses, n'excédant point 1 mgr. par kilgr. d'animal, ne peuvent point amener

une paralysie des plaques motrices, suffisante pour nous expliquer les phénomènes généraux relatés plus haut à propos des injections hypodermiques chez le chien; une diminution très marquée des mouvements volontaires, marche titubante et surtout cette stupidité de la bête si caractéristique. A doses plus fortes (0.01 gr. par kilgr. d'animal), il serait mal aisé d'admettre comme seul et unique facteur de l'abolition presque totale des contractions musculaires (Exp. I) devant une excitation des centres cérébraux, la paralysie des centres moteurs correspondants. Certainement la paralysie des plaques motrices terminales intervient ici pour une large part.

Cette restriction faite, la dépression cérébrale sous l'influence de la scopolamine reste un fait acquis. Dès lors, tous les phénomènes généraux observés chez les animaux et aussi chez l'homme par quelques cliniciens, sous l'influence de très petites doses de scopolamine : incertitude de la marche, sentiment de vide dans la tête, la somnolence, s'expliquent facilement par la paralysie des centres psycho-moteurs, y compris celle des centres psycho-sensoriels, le tact, la pression et le sens musculaire. En un mot, la scopolamine amènerait une véritable anesthésie corticale.

Cette étude justifie absolument l'emploi de la scopolamine comme calmant et hypnotique. Elle fut préconisée comme telle par Olderoggué et Yourmann qui ont publié des résultats très satisfaisants sur neuf malades atteints de troubles psychiques aigus.

E. Rotislaw conclut dans le même sens. Pour cet auteur — à en juger par ses expériences cliniques — la scopolamine est un hypnotique puissant et à action très rapide. Il est intéressant de relater ici que la Scopolia physaloïdes s'emploie en Sibérie comme analgésique et hypnotique.

6° Action de la scopolamine sur la respiration.

E. Rotislaw dit que la respiration n'est point influencée par la scopolamine. Cela n'est pas exact. Déjà chez chez la grenouille à la dose de 1 mgr., on peut observer une accélération manifeste de la respiration. Chez les animaux à sang chaud, des doses un peu plus fortes accélèrent sensiblement la respiration — à doses très fortes, la respiration est ralentie. L'animal meurt toujours par arrêt de la respiration alors que le cœur bat encore. D'ailleurs, nos expériences directes font foi d'une action assez manifeste sur la respiration.

La trachée artère du lapin est reliée avec un grand récipient à air, relié lui-même avec une capsule de Marey munie d'un levier appliqué contre un cylindre enregistreur.

Un second levier inscrit le temps en secondes. C'est le procédé de P. Bert. Nous renouvelons fréquemment l'air du récipient qui a le grand inconvénient de se vicier rapidement.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2.2 kilogrammes.

Temps	Mouv. resp. en 30 sec.	Remarques.
4 h. 00	30	Le lapin a reçu 3 centigr. de morphine; par suite, ralentiss. de la respir.
4 h. 01		Injection intraveineuse de 0.05 gr. de scopolamine.
4 h. 05	30	
4 h. 06		» » » »
4 h. 10	30	
		» » » »
4 h. 15	30	
		» » 0.10 gr. »
4 h. 20	50	
		» » » »
4 h. 25	54	
		» » » »
4 h. 30	58	
		» » » »
4 h. 35	20	
4 h. 40	12	
		» » 0.20 gr. »
4 h. 45		Arrêt de la respiration. Le cœur bat encore très bien.

EXPÉRIENCE II.

Lapin de 2 kilogr., non morphinisé.

Temps	Mouv. resp. en 30 sec.	Remarques
6 h. 00	42	Le pneumog. droit est sectionné.
		Injection intraveineuse 0.04 gr. de scopolamine.
6 h. 05	42	
		» » » »
6 h. 10	48	L'excitation du bout central du pneumogastrique produit un arrêt en inspiration.
6 h. 12		Injection de 0.12 gr. de scopolamine.
6 h. 15	48	L'excitation du bout central du pneumog. produit un arrêt en inspiration.
6 h. 16		Injection de 0.08 gr. de scopolamine.
6 h. 18	52	
		Injection de 0.20 gr. de scopolamine.
6 h. 20	15	L'excitation du bout central du pneumogastrique donne un arrêt en expiration.
		Injection de 0.08 gr. de scopolamine.
6 h. 23	15	L'excitation du bout central de pneumog. donne un arrêt complet en expiration aussi longtemps que dure l'excitation.

EXPÉRIENCE III.

Lapin, 2 kilogr., non morphiné.

Temps	Mouv. resp. en 30 sec.	Remarques
5 h. 00	48	Pneumogastrique droit sectionné.
		Injection de 0.05 gr. de scopolamine.
5 h. 03	57	L'excitation du bout central du pneumogastrique donne un arrêt facile en inspiration.
		Injection de 0.05 gr. de scopolamine.
5 h. 06	57	L'excitation du bout central donne un arrêt en inspiration.
		Injection de 0.05 gr. de scopolamine.
5 h. 09	57	Excitation = arrêt en inspiration.
		Injection de 0.05 gr. de scopolamine.
5 h. 12	60	Excitation = arrêt en inspiration.
		Injection de 0.10 gr. de scopolamine.
5 h. 15	54	Excitation = arrêt en inspiration.
		Injection de 0.10 gr. de scopolamine.
5 h. 20	30	Excitation = arrêt en expiration.
5 h. 23	36	L'excitation du pneumogastrique, bout central, donne un ralentissement considérable des mouvements respiratoires (15 en 30 secondes). Le ralentissement se fait aux dépens de la période expiratoire.
5 h. 30	45	L'excitation donne un ralentissement aux dépens de la période expiratoire (21 en 30 secondes).
6 h. 00	48	L'excitation donne un arrêt en inspiration.
		Injection de 0.10 gr. de scopolamine.
6 h. 03	33	
		Injection de 0.10 gr. de scopolamine.
6 h. 08	27	L'excitation du pneumogastrique, bout central, donne un arrêt complet en expiration.
		Injection de 0.05 gr. de scopolamine.
6 h. 10		Arrêt complet de la respiration. Le cœur bat encore.

De ces expériences nous pouvons conclure :

1° Que la respiration chez le lapin est sensiblement accélérée avec des doses de 0.05 — 0.08 gr. de scopolamine en injection intraveineuse.

Une même accélération serait déterminée par de petites doses d'atropine, d'après Binz et Heubach (29). Durant cette accélération nous constatons que l'excitation du bout central du pneumogastrique amène un arrêt facile en inspiration. Ces résultats nous font croire que la scopolamine commence par exciter le centre respiratoire et que cette excitation porte tout spécialement sur le centre inspirateur.

2° Sur un lapin morphinisé où la respiration est sensiblement ralentie (Exp. I), il faut donner jusque 0.25 gr. de scopolamine avant d'accélérer les mouvements respiratoires. Il y aurait donc un antagonisme manifeste entre la morphine qui paralyse le centre respiratoire et la scopolamine qui l'excite. Cet antagonisme fut déjà observé pour l'atropine et la morphine, par LEVISSON (30).

3° Il faut pousser la dose de scopolamine jusque 0.50 gr. pour obtenir un ralentissement manifeste de la respiration. Sitôt que la respiration est ralentie, l'excitation du bout central du pneumogastrique donne invariablement, soit un ralentissement aux dépens de la période expiratoire, soit *un arrêt en expiration*.

Il faut croire qu'à la dose de 0.50 gr. la scopolamine paralyse le centre respiratoire, paralysie qui porte surtout et en premier lieu sur le centre inspirateur.

4° Une dose moyenne de 0.50 gr. par kilogr. d'animal en injection intraveineuse arrête complètement la respiration — à ce moment le cœur bat encore bien. La respiration artificielle peut sauver l'animal.

7° Élimination de la scopolamine.

L'absorption de la scopolamine et de l'hyoscine est très rapide. En injection hypodermique les phénomènes toxiques apparaissent en moyenne 3 à 8 minutes après l'injection. De même la disparition très rapide des phénomènes toxiques nous dit que l'élimination de ces poisons doit être très rapide. Nous avons voulu nous en assurer par des expériences directes.

Le meilleur criterium pour déceler la présence de la scopolamine ou de l'hyoscine, c'est certainement la dilatation pupillaire et la paralysie des vagues déterminée par l'instillation dans l'œil ou par l'injection intraveineuse des liquides contenant ces alcaloïdes.

D'après les recherches de E. ROTISLAW des solutions de scopolamine de 1 : 1.000.000 amènent encore une mydriase sensible.

D'après nos expériences personnelles, il suffit pour paralyser les vagues de 0.04 mgr. par kilogr. d'animal.

D'autre part, nous verrons que la scopolamine, l'hyoscine et l'atropine ne sont point détruits au sein de l'organisme et s'éliminent sous une forme aussi active que l'alcaloïde ingéré.

Voilà certes des données importantes pour la recherche de ces alcaloïdes dans les empoisonnements.



Expériences. — Nos animaux, lapins ou chiens, sont curarisés. L'artère carotide est dénudée et reliée au kymographe de Ludwig mis en rapport avec un appareil enregistreur. Une canule est glissée dans l'uretère pour récolter les urines. Nous injectons dans la veine jugulaire externe.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2 kilogrammes,

Temps	Remarques
11 h. 15	Inject. intraveineuse de 0.005 gr. de scopolam. Les vagues sont paralysés.
11 h. 30	L'excitation du vague donne un ralentissement sensible.
11 h. 35	» » un arrêt complet du cœur.
12 h. 00	Injection intraveineuse de 0.2 mgr. de scopolamine. Les terminaisons du vague sont paralysées.
12 h. 20	Les terminaisons du vague réagissent parfaitement.

L'urine récoltée est soumise au bain-marie, concentrée et instillée dans l'œil d'un chat. Après 10 minutes mydriase manifeste.

L'élimination d'une dose correspondant à 0.2 mgr. par kilgr. d'animal n'a demandé que 15 minutes. La scopolamine se retrouve dans les urines, comme déjà Kobert l'avait signalé, sous une forme active, un alcaloïde non transformé.

EXPÉRIENCE II.

Chien de 3.75 kilogrammes.

Temps	Remarques.
10 h. 30	Injection intraveineuse de 0.3 mgr. Les terminaisons du vague sont paralysées.
10 h. 15	L'excitation du pneumogastrique (bout périphérique) donne un ralentissement sensible du cœur.
11 h. 30	L'excitation donne un arrêt complet du cœur.

L'élimination est donc moins rapide chez le chien que chez le lapin. Il a fallu une heure pour éliminer une dose de scopolamine correspondant à 0.08 mgr. par kilogr. d'animal. Une expérience analogue a donné les mêmes résultats pour l'hyoscine.

L'élimination est trois fois plus lente chez le chien que chez le lapin.

La scopolamine fut retrouvée intacte dans les urines.

Il ressort clairement de ces expériences que le rein joue un rôle prépondérant dans l'élimination de la scopolamine, mais ce rôle n'est-il pas dévolu en partie à d'autres glandes? La scopolamine ne passe-t-elle pas dans la bile ou bien n'est-elle point retenue dans les cellules hépatiques, au moins chez les herbivores qui jouissent d'une immunité si étonnante contre ces alcaloïdes. On sait depuis les travaux de SCHIFF (31), HEGER (32), LAUTENBACH (33), JACQUE, ROGER (34) que le foie peut retenir certains alcaloïdes végétaux : nicotine, strychnine, etc.... En serait-il de même pour la scopolamine? Nous avons voulu nous en assurer.

Expérimentation. — Sur l'animal curarisé, nous découvrons un rameau de la veine porte dans le mésentère. La carotide est reliée au kymographe de LUDWIG relié avec un appareil enregistreur. Le vague est dénudé et sectionné. L'aiguille fine d'une seringue est introduite directement dans le rameau veineux du mésentère. Nous injectons une solution de scopolamine à 1 : 10,000 en évitant soigneusement toute introduction d'air et avec une grande lenteur.

EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2 kilogrammes.

Nous pouvons injecter par la veine porte 1 mgr. de scopolamine avant de paralyser les terminaisons du vague.

EXPÉRIENCE II.

Lapin de 3 kilogrammes.

Nous pouvons injecter jusque 3 mgr. avant de paralyser les terminaisons du vague.

Nous avons donc dans ces deux expériences dépassé plus de dix fois la dose toxique de scopolamine pour les terminaisons du vague, dose qui est inférieure à 0.05 mgr. quand on injecte le poison par la veine jugulaire externe.

Mais faisons observer que le temps de l'injection a demandé 30 à 35 minutes. Or, pendant ce temps la majeure partie du poison a eu le temps de s'éliminer par les reins. Nous ne pourrions donc conclure nullement que le foie a retenu ou neutralisé une partie du poison. Nous avons institué d'autres expériences.

Expérimentation. — Les lapins sont préparés comme tantôt, seulement les artères rénales sont liées.



EXPÉRIENCE I.

Lapin de 2 kilogrammes.

Nous injectons par un rameau de la veine porte 0.1 mgr. Les vagues sont paralysés.

EXPÉRIENCE II.

Lapin de 3 kilogrammes.

Nous avons créé ici en plus, une fistule biliaire pour récolter la bile. Nous injectons par la veine jugulaire 0.01 gr. scopolamine. Après sept heures d'expérimentation, les pneumogastriques n'ont pas encore repris leur excitabilité.

La bile récoltée est instillée dans l'œil d'un chat et ne produit aucune mydriase.

Nous avons institué enfin l'expérience suivante :

Nous injectons par la veine jugulaire d'un lapin 0.12 gr. scopol. à 5 heures. Déjà à 5 heures 30 minutes, dans l'intervalle d'une demi-heure, les pneumogastriques ont repris leur excitabilité. A ce moment l'animal est tué. Son foie est finement haché et soumis à la presse. Nous récoltons ainsi un suc qui est instillé dans les yeux d'un chat sans produire la moindre mydriase. En injection intraveineuse il ne détermine chez le chien nulle trace de paralysie des vagues.

De ces expériences nous concluons :

1° Que la scopolamine n'est pas éliminée par la bile, au moins pas sous une forme active;

2° Que le rôle du foie dans la neutralisation ou destruction de la scopolamine est nul ou toujours très limité;

3° Nous devons uniquement attribuer la disparition rapide des symptômes d'empoisonnement avec l'atropine, l'hyoscine et la scopolamine à l'élimination extrêmement rapide — surtout chez les herbivores — de ces poisons par le rein.

PARTIE HISTOLOGIQUE.

Lésions anatomo-pathologiques déterminées par l'atropine, l'hyoscine et la scopolamine.

Nous avons cherché vainement dans la littérature la description des altérations anatomo-pathologiques déterminées au sein des organes par les alcaloïdes en question. Tous les auteurs nous disent que les phénomènes toxiques dûs à l'empoisonnement par ces alcaloïdes disparaissent rapidement (ce qui est vrai) sans laisser des traces (ce qui est faux).

Pour notre part nous avons examiné le sang et les principaux organes après des empoisonnements aigus et chroniques, et nous avons pu constater des altérations importantes.

I. Le sang.

La scopolamine mais surtout l'atropine ont une action nocive très prononcée sur les globules rouges du sang. Il faut établir une distinction nette entre les altérations après empoisonnement aigue et les altérations après empoisonnement chronique.

Nos études ont porté surtout sur le sang de grenouille.

Empoisonnement aigu. — Les altérations des globules rouges surviennent très rapidement après une injection hypodermique de scopolamine, d'autant plus rapidement que les doses injectées sont plus fortes. Toute dose bien inférieure à la dose mortelle chez la grenouille, mais suffisante pour déterminer une légère parésie dans les membres et une diminution sensible des mouvements volontaires, peut déjà amener des modifications morphologiques très importantes dans les globules rouges.

Pour une dose minimale, les altérations se manifestent déjà après quatres heures en moyenne.

Description des altérations. — A l'examen histologique du sang frais d'une grenouille empoisonnée, nous trouvons les globules envahis par des vacuoles plus ou moins grandes, plus ou moins nombreuses, d'après la dose de poison injecté et le temps écoulé après l'injection. Nous disons vacuoles, mais nous sommes persuadés qu'il s'agit là d'une formation d'un produit pathologique au sein même du globule. R. Heinz (33) a signalé les mêmes productions pathologiques dans les globules rouges après des empoisonnements aigus avec le chlorure d'ammonium et la phénylhydrazine. L'auteur leur donne le

nom de Kügelchen, ce qui n'explique rien. Pour lui, ces petits corpuscules se sépareraient du globule-mère et se retrouveraient nageant librement dans le plasma sanguin. Ils se coloraient par le brun de Bismark et le violet de méthyle. Nous ne sommes parvenu, ni à les retrouver dans le plasma sanguin ni à les colorer par aucun des colorants ordinaires. Avec un grand grossissement, on voit parfaitement que ces petites boules sont formées par une substance hyaline, homogène, amorphe, n'ayant aucune affinité pour nos colorants ordinaires. Il s'agit certainement de productions pathologiques nées au sein du globule par dégénérescence du protoplasme sous l'influence de l'action du poison.

Qu'arrive-t-il de ces productions?

D'abord petites, nombreuses et contigues, (nous en comptons quelquefois au delà de 20 dans un globule), plusieurs vacuoles finissent par se fusionner et forment ainsi des espaces plus grands. D'autres, si l'empoisonnement va plus loin encore, viennent crêver à la périphérie du globule et déversent dans le plasma sanguin leur contenu pathologique qu'on n'y retrouve plus (voyez photogramme I); à l'endroit où une vacuole est venue crêver, il persiste une incisure de la paroi du globule. On comprend aisément qu'au moment où plusieurs vacuoles seront venues éclater à la périphérie du globule ce dernier prendra un aspect épineux.

Tel est l'aspect des globules après un *empoisonnement chronique* .

Jusqu'ici nous n'avons signalé aucune altération du noyau. Il faut un empoisonnement quotidien durant en moyenne quinze jours à un mois, avant de constater des lésions bien importantes du noyau. A ce moment le globule est épineux et le noyau a perdu ses contours nets et sa structure finement granulée. Il semble formé par une masse homogène amorphe qui envoie des prolongements dans toutes les directions, il est devenu à son tour comme le globule tout entier, épineux, étoilé. Le protoplasme du globule semble profondément modifié; il n'a plus aucune affinité pour les matières colorantes. On comprend que des globules aussi profondément modifiés doivent mourir à bref délai. Aussi trouve-t-on nageant dens le plasma sanguin de nombreux débris de globules.

II. Le cœur.

Nous avons démontré expérimentalement combien l'atropine, l'hyoscine et aussi, la scopolamine mais à un dégré moindre que ses deux

congénères, sont des produits toxiques pour le cœur. L'étude miscroscopique du muscle cardiaque a fait ressortir mieux encore l'action nocive de ces poisons. Le muscle cardiaque est atteint très rapidement dans ses fonctions vitales. Il subit des altérations anatomo-pathologiques constantes qui sont la dégénérescence graisseuse; nos observations très nombreuses après empoisonnement aigu et chronique, nous permettent de dire : que toute dose d'atropine, d'hyoscine ou de scopolamine capable d'amener chez la grenouille des modifications sensibles dans le rythme cardiaque, amènera dans les vingt quatres heures une dégénérescence graisseuse dans le muscle cardiaque. Il suffit, lors d'un empoisonnement chronique, de doses excessivement faibles pour amener les mêmes altérations.

Volume. — Le volume du cœur a manifestement augmenté. Le cœur est large et étalé, sa consistance semble plus faible.

Caractères microscopiques. — Nos pièces furent fixées dans la liqueur de Hermann. Après un lavage sommaire à l'eau distillée les pièces sont soumises à l'acide pyroligneux pour assurer la réduction par l'acide osmique.

Les coupes microtomiques sont colorées sur porte-objet par une solution alcoolique de safranine à 1 0/0 étendue de deux fois son volume d'eau. Nous décolorons par l'alcool absolu suivi de l'éclaircissement dans l'essence de clous de girofle.

Les fibres musculaires sont envahies par un nombre plus ou moins considérable de granulations petites et à contour, net colorées intensément en noir par l'acide osmique.

Quelle est la nature de ces granulations?

Ce sont, à n'en pas douter, des granulations graisseuses. Leur apparition sous forme de petites boules à contour net n'ayant aucune tendance à se ramasser, leur coloration en noir par l'acide osmique et surtout leur disparition par l'éther, le chloroforme et la térébenthine, ne laissent aucun doute à cet égard.

Où apparaissent ces granulations?

Dans l'espèce elles se trouvent surtout dans le sarcoplasme, se faufilant à la file entre deux fibrilles. Il se forme ainsi entre les fibrilles de véritables trainées noires formées par autant de granulations. A ce moment, la striation transversale des fibrilles est encore respectée, mais la dégénérescence n'attend pas d'envahir le protoplasme fibrillaire lui-même. Les granulations remplissent tour à tour la substance isotrope et anisotrope et bientôt la structure histologique normale disparait devant le progrès de la dégénérescence graisseuse.

A ce moment le contenu de la fibre est trouble, gonflé et granu-



leux; des granulations graisseuses se tassent autour du noyau. On comprend que dès lors la vitalité de la cellule doit être compromise et que la destruction de l'élement est proche. Où faut-il chercher l'origine de cette dégénérescence? Il est certain que dans l'espèce il s'agit d'une dégénérescence graisseuse dans le vrai sens du mot, tel que l'entend Lukjanow (36), à l'exclusion d'une infiltration graisseuse. C'est dire que le produit pathologique est né sur place par la transformation chimique des parties composantes de l'élément (durch Spaltung der Eiweisstoffe des Körpers).

Quelle est la cause de la dégénérescence?

Nous devons ranger certainement cette dégénérescence dans le groupe des dégénérescences par poisons chimiques qui amènent des troubles de nutrition à l'intérieur des cellules. D'un autre coté, les altérations profondes des globules rouges déterminées dans l'espèce, doivent diminuer l'apport d'oxygène dans tous les tissus, condition toute faite pour la dégénérescence graisseuse.

III. Les muscles lisses.

Il est notoire que les muscles lisses sont plus sensibles à l'action de l'atropine et aussi de la scopolamine que les muscles striés. Aussi leur structure anatomique est-elle atteinte plus rapidement et par des doses plus petites.

Nous avons étudié la paroi stomacale et intestinale. Les muscles lisses y furent envahis très rapidement par la dégénérescence graisseuse.

Nous pourrions répéter ici mot pour mot ce que nous avons dit pour le muscle cardiaque. Disons seulement qu'après des empoisonnements chroniques chez la grenouille, nous avons constaté une dégénérescence très avancée des muscles lisses lors même que le myocarde était intact (Photogramme II).

IV. Le rein.

Il est étonnant que pas un auteur ne s'occupe de la glande rénale après empoisonnement par l'atropine. Cependant l'élimination rapide de ce poison devait faire songer à une action toute spéciale de cet alcaloïde sur la glande rénale.

Nous connaissons tous la grande résistance des herbivores contre les alcaloïdes de la belladone et aussi contre la scopolamine; néanmoins il survient très rapidement, sous l'influence de ces poisons, de l'albuminurie. Des doses de 0.25 gr. d'atropine et 0.50 gr. de scopolamine en injec-

tion hypodermique amènent une albuminurie prononcée qui peut durer des semaines et des mois chez le lapin. L'urine contient en même temps des cylindres hyalins et des cellules desquamées. Il faut atteindre des doses de 2 gr. scopolamine pour produire l'hématurie que nous avons vu persister durant quatre jours.

Il faut, au contraire, des doses infiniment plus petites quand on répète l'injection tous les jours et cela durant quelque temps. La question est assez importante pour citer quelques expériences faites dans ce sens. Nos analyses d'urine furent faites avec le plus grand soin. Les animaux (lapins ou chiens) furent mis en cage et leurs urines soumises à l'analyse durant plusieurs jours. Tout animal dont l'urine donnait seulement un nuage avec les réactifs les plus sensibles, fut éliminé. Ceci est très important chez les lapins dont plusieurs sont légèrement albuminuriques, dont les autres ont des urines qui contiennent des substances se précipitant avec l'acide nitrique.

Nous avons employé le réactif de AD. JOLLES dont la sensibilité, d'après l'auteur, serait de 1/120.000.

Les animaux ainsi préparés reçurent tous les jours 0.002 gr. de scopolamine en injection hypodermique. Déjà après huit jours, les urines donnaient un trouble manifeste avec le réactif de JOLLES et après quinze jours un leger dépôt avec l'acide nitrique.

Les chiens résistent davantage à un empoisonnement aigu pour ce qui regarde l'albuminurie. Mais si nous injectons tous les jours 0.002 gr. de scopolamine, les urines deviennent nettement albumineuses après 15 jours.

Nous savons que le rein du lapin résiste très peu aux poisons Aussi avons-nous pu chez cet animal provoquer l'albuminurie par des instillations répétées dans l'œil d'une solution de scopolamine à 4 o/o.

Quelle est la cause de cette albuminurie?

Pour arriver à la déterminer nous avons institué de longues et minutieuses études sur des reins de grenouille, rats, souris, lapins.

Tous ces animaux furent soumis, les uns à des empoisonnements aigus, les autres à des empoisonnements chroniques par la scopolamine, l'atropine et l'hyoscine données en injection hypodermique à doses variables.

Les pièces furent fixées dans la liqueur de HERMANN. La technique est celle indiquée pour le cœur.

Description. — Nos recherches très nombreuses sur le rein de grenouille nous permettent de dire que toute dose d'atropine, hyoscine ou de scopolamine suffisante pour paralyser l'animal, mais bien inférieure encore à la dose mortelle, amène dans le rein des altérations très intenses et cela après un temps minimum de 12 à 24 heures.



Les altérations sont d'autant plus profondes que l'empoisonnement est plus intense et aussi plus prolongé,

Altérations du corpuscule de Malpighi. — Déjà 24 heures après un empoisonnement, nous voyons les corpuscules fortement gonflés. La capsule de Bowmann est distendue par un transsudat pathologique qui ne peut être que de l'albumine. Il ne pourrait être question de plasma sanguin. C'est un produit hyalin, amorphe, ne contenant jamais des globules du sang. En plus, les vaisseaux afférents et efférents sont fortement distendus. Il y a une stase manifeste au sein du glomérule vasculaire Les cellules qui tapissent la capsule ne semblent pas avoir subi des atteintes bien profondes. En quelques endroits, cependant, les cellules ont subi un processus de tuméfaction trouble. En de rares endroits, nous retrouvons des débris de cellules desquamées dans l'exsudat pathologique qui remplit la capsule.

2° *Altérations des épithèles des tubes urinifères.* — Les cellules des tubes urinifères, surtout des tubes contournés, ont souffert dans leur vitalité. C'est encore la dégénérescence trouble que nous observons en plusieurs endroits. Les cellules sont gonflées au point de fermer la lumière du canal; leur protoplasme est finement granuleux. La dégénérescence graisseuse ne tarde point d'envahir les éléments nobles aussi profondément atteints dans leur vitalité. On comprend que tous ces éléments envahis par la tuméfaction trouble ou la dégénérescence graisseuse sont voués à la mort. Le protoplasme du corps cellulaire se désagrège et bientôt il ne reste plus qu'un détritus protoplasmatique qui s'élimine à bref délai. Il y a des parties entières du rein où il ne persiste plus un élément normal. Nous croyons que les petits corpuscules rougeâtres que que nous retrouvons dans le protoplasme et dans la lumière des canaux restés intacts sont des débris de noyaux; les noyaux résistent plus longtemps que le corps cellulaire et on peut les retrouver intacts ou en voie de destruction au sein des épithèles détruits.

Quelle est la cause de ces altérations?

Il est certain que les métamorphoses signalées se trouvent sous la dépendance directe du toxique, au même titre que les dégénérescences signalées pour le mercure, phosphore etc.

Mais il est sûr encore que dans l'espèce un second facteur entre en jeu, nous voulons parler de la vasodilatation, de la stase veineuse déterminée dans le rein par la scopolamine.

Si nous examinons les reins de grenouille en plein empoisonnement aigu, 3 à 4 heures après l'injection, les images microscopiques ne laissent point de doute à cet égard. Nous trouvons dans toute l'étendue du rein

une congestion et une stase veineuse généralisées. Les corpuscules de MALPIGHI, les tubes urinifères, bref tous les éléments nobles de la glande subissent de ce chef une compression préjudiciable pour la vitalité des cellules. Nous avons des préparations microscopiques où la lumière de tous les canaux est effacée, tellement la compression à la suite d'une dilatation extrême des vaisseaux est forte. Aussi n'hésitons nous pas à incriminer cette compression, à rendre la stase veineuse et la congestion rénale en partie responsables des lésions profondes que nous retrouvons dans le rein à quelques heures plus tard.

Après la description de ces lésions épithéliales, de ces stases dans les glomérules, il devient facile de comprendre l'albuminurie qui accompagne tout empoisonnement aigu quelque peu intense par les alcaloïdes en question.

Il serait peut-être plus difficile de comprendre l'albuminurie chez le lapin et le chien sous l'influence de très petites doses mais répétées durant plusieurs jours, doses de 1 à 2 mgr. qui ne déterminent point de lésions rénales bien marquées au microscope.

Nous avons déjà attiré l'attention sur la stase veineuse et la congestion rénale après un empoisonnement aigu prononcé. Une même congestion généralisée peut s'observer dans les reins de grenouilles empoisonnées durant plusieurs jours, quelquefois durant des semaines, par des doses très faibles de scopolamine. Ces congestions, ces stases veineuses sont constantes dans les reins de tous les animaux soumis durant quelques jours à des injections journalières de doses très faibles de scopolamine. Voilà certainement des perturbations vasculaires, qui, d'après les travaux de Max HERMANN (38) et ceux de STOKVIS et RUNEBERG (39), doivent amener une transsudation d'albumine. La transsudation d'albumine, dit HEIDENHAIN, est la conséquence même de cette perturbation vasculaire, soit directement, soit par suite d'une diminution dans la vitalité des cellules épithéliales du glomérule mal nourri. Ajoutons cependant, comme nous le faisions remarquer plus haut, que ces perturbations vasculaires finissent toujours après un temps plus ou moins long par amener des lésions épitheliales assez profondes.

Il faut croire qu'en général la vitalité des cellules soit compromise très rapidement; car chez les lapins l'albuminurie persiste plusieurs jours après qu'on a cessé les injections de doses très faibles d'ailleurs de scopolamine, alors même que la congestion rénale doit avoir disparu.

Nous avons aussi des coupes de reins de lapin et de souris empoisonnés par la scopolamine à forte dose. Les altérations sont, à peu de chose près, celles décrites pour le rein de grenouille.

Chez le lapin empoisonné durant plusieurs jours par de fortes doses de scopolamine, nous observons que les tnbes rénaux présentent le gonflement trouble des cellules, que le protoplasme des éléments est granuleux, que la lumière du canal est effacée. Dans d'autres tubes, les cellules sont rétractées, très probablement à la suite de l'élimination des produits de destruction de l'élément cellulaire.

Il ressort clairement de cette étude du rein :

1° Que l'atropine avant tout, mais encore l'hyoscine et la scopolamine, sont des grands poisons pour le rein. Ils seront contr'indiqués dans toute affection rénale.

2° On n'emploiera qu'avec réserve les doses maximales de ces alcaloïdes. C'est surtout lors d'un emploi prolongé, même en instillation dans l'œil, qu'il deviendra urgent d'analyser fréquemment les urines du malade.

RÉSUMÉ.

1° Tout en admettant avec Schmidt que l'hyoscine du commerce soit de la scopolamine impure, nous pouvons dire que le produit plus pur, retiré de cette hyoscine du commerce, s'éloigne expérimentalement en plusieurs points de la scopolamine.

2° Des trois alcaloïdes congénères, atropine, hyoscine et scopolamine, ce dernier est le moins toxique. Il jouit de toutes les propriétés des deux premiers, sans posséder plusieurs de leurs inconvénients.

3° L'hyoscine et la scopolamine paralysent les terminaisons cardiaques du vague, à très faible dose. Jamais à dose faible, ils ne ralentissent le cœur. Ils l'accélèrent si on n'atteint pas la dose toxique.

4° A faible dose, ils paralysent les plaques motrices terminales. A plus forte dose, ils ont une influence nocive directe sur la contractilité musculaire.

5° Ils tarissent la sécrétion salivaire et ralentissent les sécrétions biliaire et urinaire à très faible dose. De plus, ils ralentissent les processus de la nutrition intime.

6° La scopolamine et l'hyoscine diminuent l'excitabilité de l'écorce cérébrale. L'atropine l'augmente; à dose toxique, l'atropine amène des convulsions tétaniques, un délire furieux chez l'animal. L'hyoscine peut amener quelques convulsions, la scopolamine jamais. C'est un hypnagogue puissant.

7° Les phénomènes toxiques dus aux empoisonnements par ces produits apparaissent et disparaissent rapidement, grâce à leur absorption

et élimination rapides. Cette élimination se fait uniquement par le rein, et cela, sous forme d'un produit actif non transformé.

8° A petite dose, la scopolamine accélère la respiration par excitation du centre respiratoire. A forte dose, elle la ralentit en paralysant surtout, et en premier lieu, le centre inspirateur. L'excitation du bout central du pnèumogastrique sectionné arrête la respiration en expiration. A dose mortelle, elle arrête la respiration avant d'arrêter le cœur.

9° L'atropine, l'hyoscine et aussi la scopolamine, mais ce dernier à un dégré moindre, altèrent très rapidement le muscle du cœur et seront contr'indiquées dans les affections de cet organe.

10° La musculature lisse et le rein sont particulièrement sensibles à l'action de ces alcaloïdes. Ils seront sévèrement défendus dans toute maladie du rein et dans les troubles de la nutrition, celle-ci étant déjà modifiee par des doses très faibles de scopolamine. Il suffit de rappeler l'anorexie et la dénutrition rapide qui surviennent chez nos chiens avec des doses un peu fortes (2 mgr. par jour).

11° D'après les expériences de E. Rotislaw et celles de plusieurs cliniciens, la scopolamine comme mydriatique serait cinq fois plus puissant que l'atropine.

Puisque la scopolamine possède toutes les propriétés de l'atropine et que, au cours de nos expériences sur les animaux, elle s'est montrée 5 à 7 fois moins toxique que son congénère, nous croyons qu'il y a urgence à remplacer totalement l'atropine par la scopolamine.

Il faut préferer la scopolamine, produit bien defini et pur, doué de propriétés constantes à l'hyoscine produit impur, mal défini et par suite à propriétés inconstantes. D'ailleurs, d'après nos recherches, le produit même purifié, retiré de l'hyoscine du commerce, serait encore 2 fois plus toxique que la scopolamine.

OUVRAGES CITÉS.

1 *A. Ladenburg* : Die natürlich vorkommenden mydriatisch-wirkende Alkaloïde. Liebig's Annalen der Chimie, Bd. 206, p. 207.

2 *E. Schmidt* : Arhiv der Pharmacie. 1894, p. 207.

3 *O. Hesse* : Apotheker Zeitung. Jahrgang 1895, p. 187.

4 *E. Schmidt* : Apotheker Zeit. Jahrgang 1896, N° 31, p. 260.

5 *Hoehn et Reichardt* : Ueber Gewinnung und Zusammensetzung der Hyoscyamins. Liebig's Annalen der Chimie, Bd. 157, H. 1, p. 98.

6 *Raelhmann* : Klinische Monatsbl. für Augenheilkunde. Februar. 1893.

7 *Dr Illig* : Klinische Monatsbl. für Augenheilkunde. 1893, p. 511.

8 *Dr Gutmann* : Klinische Monatsbl. für Augenheilkunde. 1893, p. 111.

9 *Dr Grossmann* : Klinische Monatsbl. für Augenheilkunde, 1893, p. 159.

10 *E. Rotislaw* : Ueber die Wirkung des Bromwasserstoffsauren Scopolamins. Inaugural Dissertation. Dorpat.

11 *Belljarminow* : Ueber die Wirkung des Scopolamins (einer neue mydriaticum's) auf das Auge (Wratsch) cité par ROTISLAW.

12-13 *Olderoggué et Yourmann* : D'après la Médecine moderne. 8 févr., 1896.

14 *J. Kobert* : Intoxikat. Cloct.

15 *E. Rotislaw* : Loc. cit.

16-17 *Krudener et Kammensky* : D'après la Médec. moderne. 8 fév., 1896.

18 *H. Wood* : Hyoscin in physiological and thérapeutic action. The thérapeutic gazette, 1885, p. 1.

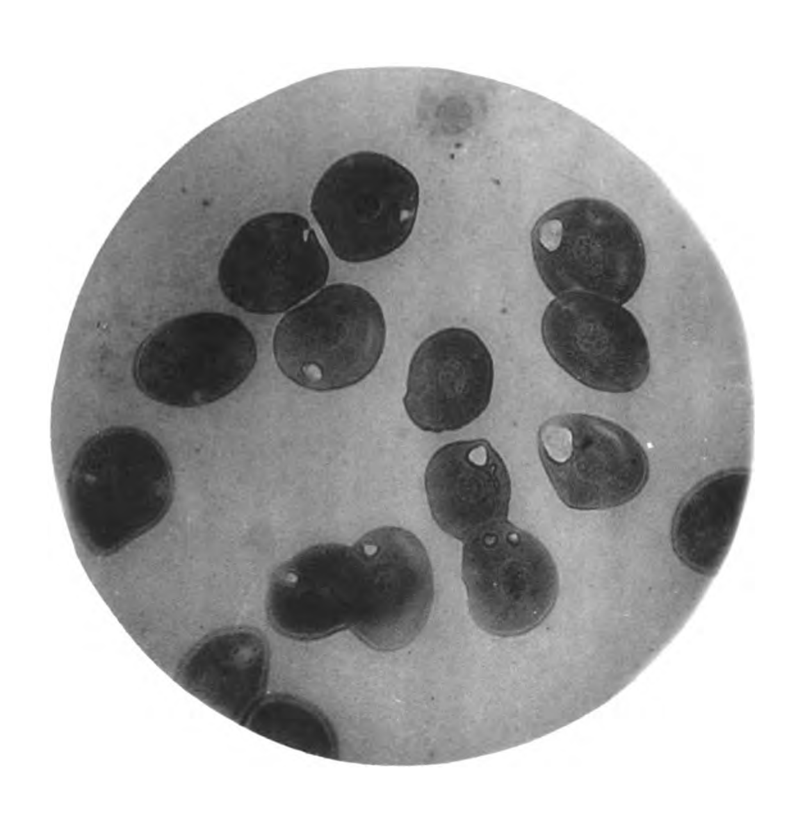
19 *H. Sohrt* : Pharmaco-therapeut. Studien über das Hyoscine. Inaugural Dissertation. Dorpat. 1885.

20 *Palow* : Cité d'après E. ROTISLAW.

21 *E. Konrad* : Zur physiologischen und therapeutischen Wirkung des Hyoscinum hydrochloricum. Centralbl. f. Nervenh. 1886, p. 196.

22 *O. Klinke* : Hyoscin bei Geisteskranken. Centralbl. f. Nervenh., 1889, p. 199.

23 *H. Droeze* : Nederl. tijdschr. voor geneesk., n° 36, 1883. D'après VLINKE.
24 *Von Bezold* : D'après NOTHNAGEL, Manuel de thérapeutique.
25 *Pawloff* : Cité d'après ROTISLAW (loc. cit.)
26 *Nothnagel* : Manuel de thérapeutique.
27 *Thompson* : Verlangsamen Atropin und Morphin die absonderung des Harns? Aus dem physiol. Institute zu Leipzig, DU BOIS-REYMOND. Arch. für Physiol., 1894, p. 117.
28 *Ludwig Walti* : Arch. für experiment. Pathol. und Pharmakol. 1895, p. 411.
29 *Binz et Heubach* : Cités d'après NOTHNAGEL (loc. cit.).
30 *Levisson* : Ueber den therapeutischen Antagonismes zwischen Morphine und Atropin.
31 *Schiff* : Sur une nouvelle fonction du foie. Arch. des sciences physiques et naturelles de Genève, 1877.
32 *Heger* : Sur le pouvoir fixateur de certains organes pour les alcaloïdes. Compte rendu de l'académie des sciences, 24 mai 1880.
33 *Lautenbaoh* : On a new fonction of the liver. Philadelphia medical times, 1877.
34 *Roger* : Action du foie sur la strychnine. Archives de physiologie. Janvier, 1892.
35 *R. Heinz* : Virchow's Archiv, 122, 1890.
36 *Lukjanow* : Algemeine Pathologie.
37 *Ad. Jolles* : Eine empfindliche Probe zum Nachweiss von Albumin im Harne. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXI, 1895, p. 306.
38, 39, 40 *M. Hermann, Stokvis et Runeberg* : Cités d'après A. BRAULT, Maladies du rein et des capsules surrénales. Traité de médecine de CHARCOT et BOUCHARD, tome V.



TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING.

De l'action agglutinante du sérum antidiphtérique sur le bacille de Löffler et de son rôle dans les effets préventif et curatif de ce sérum

PAR

JOSEPH NICOLAS,

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON,
PRÉPARATEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE A LA FACULTÉ,
SOUS-DIRECTEUR DU BUREAU MUNICIPAL D'HYGIÈNE.

Depuis les premiers débuts de la sérothérapie, de nombreux auteurs déjà ont cherché à élucider le mécanisme intime des actions immunisante et thérapeutique des sérums. Tout d'abord ces effets semblèrent ne devoir relever que de leur seule propriété antitoxique (BEHRING, etc.). Mais on ne tarda pas à démontrer également que le sérum des animaux vaccinés contre divers agents infectieux, bacille pyocyanique (CHARRIN et ROGER), staphylocoque (COURMONT), streptocoque (ROGER), bacille de LÖFFLER (NICOLAS), pour n'en citer que quelques uns, possédait une action bactéricide ou atténuante des plus nettes à l'égard de ces différents microorganismes. Cependant actuellement encore, le mode d'action de ces sérums est trop peu déterminé dans ses détails, pour que tout fait se rattachant de près ou de loin aux propriétés qu'on leur découvre ne mérite pas d'attirer au plus haut point l'attention des observateurs. C'est le cas de la réaction agglutinante, récemment constatée en faisant agir le sérum d'animaux vaccinés contre le bacille du choléra, le bacille d'EBERTH, etc.. sur ces mêmes microorganismes. Nous-même avons ob-

servé l'agglutination du bacille de LÖFFLER obtenue avec le sérum antidiphtérique, aussi nous proposons-nous dans le présent travail d'exposer nos recherches sur ce phénomène en lui-même, et sur quelques faits connexes, recherches qui peuvent apporter, croyons-nous, quelques documents intéressants à l'étude du mode d'action des sérums thérapeutiques en général.

La constatation de l'agglutination dans le sérum des animaux immunisés sur les microorganismes contre lesquels on a tenté de les vacciner n'est pas de date aussi récente que pourrait le faire croire l'extension subite qu'a prise sa connaissance depuis les travaux de PFEIFFER et de GRUBER. La première observation du phénomène remonte en réalité à 1889. A cette époque MM. CHARRIN et ROGER (1) ont montré le développement en amas, sous forme de flocons, de grumeaux, du bacille pyocyanique cultivé dans du sérum de lapins vaccinés contre l'infection due à cet agent pathogène. Plus tard, le même phénomène est observé par M. METCHNIKOFF (2) pour le Vibrio Metchnikovi et le pneumocoque. En 1893, ISSAEF (3) reprend et confirme les observations faites par METCHNIKOFF pour le pneumocoque. Enfin, ISSAEF et IVANOFF (4) constatent le même fait pour le vibrion d'Ivanoff, J. COURMONT (5) pour le staphylocoque. Mais jusqu'à ce moment, quoique le phénomène fut bien observé, il n'avait pas encore été mis en relief, on le regardait comme l'indice d'une propriété dysgénésique des sérums d'animaux vaccinés employés comme milieux de culture, mais on ne lui avait pas attribué toute l'importance qu'il méritait, et on n'en avait pas tiré de conclusions particulières.

En 1894, PFEIFFER (6) en inoculant une culture de vibrion cholérique délayée dans du bouillon, soit seule dans le péritoine de cobayes préalablement vaccinés contre le cholera, soit simultanément avec une faible dose de sérum préventif, observe que les vibrions subissent au bout d'un temps très court des modifications remarquables. D'abord immobilisés, ils ne tardent pas à perdre la forme bacillaire et sont bientôt transformés en granulations plus ou moins arrondies. On sait l'importance qu'il attribua à ce phénomène pour l'explication de l'immunité et pour la distinction des vibrions cholériques d'avec les autres espèces microbiennes voisines.

---

(1) CHARRIN et ROGER : *Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés;* Soc. Biol., 16 novembre 1889.

(2) METCHNIKOFF : *Études sur l'immunité* (4e mémoire.); Ann. Pasteur, 1891.

(3) ISSAEF : *Immunité contre le pneumocoque;* Ann. Pasteur, 1893.

(4) ISSAEF et IVANOFF : Zeitschr. f. Hyg., 1894.

(5) J. COURMONT : Congrès de Lyon 1894 et Arch. de phys., 1895.

(6) PFEIFFER : Zeitschr f. Hyg., 1894.

Le 28 février 1896, à la société des médecins de Vienne, et depuis dans une série de publications qu'il fit seul ou avec son élève DURHAM, GRUBER (1) montre que l'action agglutinante produite, lorsqu'on fait agir dans le péritoine du cobaye des sérums dilués d'animaux immunisés contre le vibrion cholérique ou le bacille d'EBERTH sur des cultures de ces microorganismes délayées dans du bouillon, n'est pas comme l'avait cru PFEIFFER le résultat d'une réaction de l'organisme vivant mais qu'elle s'observe directement in vitro dans le simple mélange de culture et de sérum, tel qu'il est préparé avant l'inoculation, pour peu qu'on attende quelques instants. Les agents pathogènes primitivement très mobiles, isolés, ne tardent pas à perdre leurs mouvements, à s'accoler les uns aux autres pour former des amas plus ou moins volumineux, dont le centre granuleux ne permet plus de reconnaître sa constitution par des agglomérats de bacilles. Celle-ci se révèle pourtant à la periphérie de l'amas où l'on trouve parfois des bacilles fixés à l'ensemble seulement par une de leurs extrémités, l'autre restant libre, flottante au sein du liquide, et quelquefois même encore douée de mouvements.

Peu de temps après, PFEIFFER et KOLLE (2) répètent, avec le bacille d'EBERTH et le sérum antityphique, les expériences que PFEIFFER avait instituées pour le vibrion cholérique. Ces deux auteurs ont recherché si le phénomène ne pouvait pas se produire encore en employant du sérum de sujets convalescents de la fièvre typhoïde. Ils ont bien observé l'immobilisation et la transformation granuleuse des bacilles, mais seulement d'une façon inconstante et non régulière.

Plus tard, ces mêmes auteurs (3) étudient les modifications que les sérums d'animaux immunisés peuvent faire subir aux bacilles typhiques et aux vibrions cholériques, que l'on cultive dans des bouillons préalablement additionnés de sérum antityphique ou anticholérique.

Se basant sur les résultats obtenus in vitro par PFEIFFER et KOLLE, par GRUBER et DURHAM, en faisant agir le sérum de convalescents de dothiénentérie, comme celui d'animaux immunisés contre l'infection typhique, sur le bacille d'EBERTH, et d'autre part sur les qualités thérapeutiques très marquées contre l'infection typhique expérimentale que paraît pos-

(1) GRUBER : Gesellschaft der Aertze in Wien, 28 février 1896; Wien. Klin. Woch., 1896. GRUBER et DURHAM : Münch. med. Woch., 3 mars 1896. DURHAM : The journal of pathology and bacteriology, juillet 1896.

(2) PFEIFFER et KOLLE : *Ueber die specifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen;* Zeitschr. f. Hyg., 1896.

(3) PFEIFFER et KOLLE : Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisirten Thiere; Deutsch. med. Woch., 19 mars 1896.



séder le sérum humain de typhique avant même la convalescence (1), M. WIDAL (2) se demande « si le sérum des typhiques ne possédait pas, au cours de la maladie comme après la convalescence, la propriété d'agglutiner in vitro les bacilles d'EBERTH épars dans une culture et si cette réaction ne pouvait pas aider en clinique au diagnostic, souvent si épineux, de la dothiénentérie. » Il constata en effet avec la plus grande netteté l'action immobilisante et agglutinante de ce sérum sur les cultures en bouillon du bacille d'EBERTH, et cela chez six malades du 7e au 21e jour de la maladie.

En présence de ces faits, la pensée nous vint que le sérum antidiphtérique pourrait bien être doué d'un pouvoir agglutinant sur le bacille de LÖFFLER, de même que tous les sérums précédemment étudiés d'animaux immunisés vis-à-vis de tel ou tel agent pathogène. Nos premières tentatives furent des plus démonstratives. Nous avons présenté l'ensemble de nos résultats dans de courtes notes à la Société de biologie et à la Société des sciences médicales de Lyon (3). Toutefois à cette époque, bien que nous ayons déjà précédemment montré par un moyen différent l'action bactéricide du sérum antidiphtérique pour le bacille de LÖFFLER (4), nous n'osâmes pas voir dans le phénomène de l'agglutination une nouvelle manifestation de cette action bactéricide. D'expériences plus récentes que nous avons instituées (5), il semble résulter que le phénomène de l'agglutination s'accompagne d'une atténuation manifeste dans la virulence des bacilles agglutinés. Agglutination et atténuation sont au moins parallèles, sinon sous la dépendance l'une de l'autre, du moins en ce qui concerne les microbes précités, puisque ISSAEF (6) aurait observé des faits contradictoires en ce qui concerne le pneumocoque.

Nous n'insisterons pas sur tous les travaux publiés sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, depuis la première communication de M. WIDAL à la Société médicale des hôpitaux, par MM. WIDAL et SICARD,

---

(1) CHANTEMESSE et WIDAL : *Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique*; Ann. Pasteur, 1892.

(2) WIDAL : *Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde*; Presse médicale, 27 juin 1896.

(3) J. NICOLAS : *Production de la réaction de Gruber-Durham par l'action du sérum antidiphtérique sur le bacille de Löffler*; Soc. de Biol., 25 juillet et Soc. des Sc. méd. de Lyon, 29 juillet 1896.

(4) J. NICOLAS : *Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique*; Soc. de Biologie, 23 novembre 1895 et Thèse de Lyon, 1895.

(5) J. NICOLAS : *Atténuation du bacille de Löffler ayant subi la réaction agglutinante*; Soc. de Biol., 5 décembre 1896.

(6) ISSAEF : Ann. Pasteur, 1893.

Achard et Bensaude, Paul Courmont, etc. etc... qui n'ont aucun interêt particulier pour notre travail actuel.

Notre maître, M. le professeur Arloing, a vu les cultures du pneumobacille s'agglutiner également sous l'influence du sérum d'animaux immunisés contre la péripneumonie contagieuse et contre l'infection pneumobacillaire (1).

Nous n'entrerons pas ici dans la discussion sur l'origine et la nature de la substance agglutinante, discussion si bien exposée dans l'article de M. Bordet (2) et qui sortirait du cadre de notre travail.

La production de la réaction agglutinante par le sérum antidiphtérique, comme par le sérum antityphique pouvait laisser espérer que, de même que pour la fièvre typhoïde, il serait possible d'établir un séro-diagnostic de la diphtérie. Des études entreprises sur ce point n'ont abouti à aucun résultat, mais en revanche nous avons observé que les injections de sérum antidiphtérique transmettaient à un certain degré au sérum des malades traités la propriété agglutinante (3). Cette constatation est de nature à confirmer l'hypothèse que la réaction agglutinante n'est pas une réaction d'infection à proprement parler, mais, comme le dit M. Widal (4) dans son dernier article, une réaction de la période d'infection et qu'elle traduit dès les premiers assauts du microbe, la lutte, la défense de l'organisme. Dès le début de l'infection à côté de l'attaque du virus se dessinent les procédés mis en jeu par la défense (5). Le phénomène de l'agglutination et l'atténuation qui s'en suit seraient de ceux-là. Au début ils sont trop peu développés pour produire l'immunité, ils n'en traduisent pas moins un effort de protection et par suite au moins une ébauche de cet état d'immunité vers lequel tend l'organisme dans sa défense. En effet dans le cas particulier, lorsqu'on fait une injection de sérum antidiphtérique à un malade, il n'y a pas d'infection et cependant on communique à son sérum la propriété agglutinante, qui inversement ne se retrouve pas, comme nous le verrons, dans le sérum de sujets atteints de diphtérie spontanée ou expérimentale, alors qu'ils sont en pleine période d'infection ou d'intoxication, quelques jours (enfants) et même quelques heures (cobayes) avant la mort.

(1) S. Arloing : C. R. Ac. des Sciences, 1896.

(2) J. Bordet : *Mode d'action des sérums préventifs*; Ann. Pasteur, avril 1896.

(3) J. Nicolas : *Apparition du pouvoir agglutinant dans le sérum des sujets traités par des injections de sérum antidiphtérique;* Soc. de Biol., 30 janvier 1897.

(4) Widal et Sicard : *La réaction agglutinante chez les typhiques comparée pendant l'infection et l'immunité*; Presse médicale, 23 décembre 1896.

(5) Charrin : *Remarques sur le phénomène de l'agglutination à propos de la communication de* M. Nicolas; Soc. de Biol., 5 décembre 1896.

Telles sont les conclusions auxquelles nous avons été amené après une longue série de recherches et d'expériences, dont nous avons donné de courts extraits dans une série de notes précédemment énumérées et que nous désirons aujourd'hui exposer en détail dans un travail complet sur ce sujet.

Un premier chapitre sera consacré à l'étude de la réaction agglutinante produite par le sérum antidiphtérique sur les cultures du bacille de LÖFFLER.

Dans un second chapitre, nous rechercherons avec expériences à l'appui, s'il faut voir dans le phénomène de l'agglutination une simple réaction d'infection ou une réaction de défense et d'immunité.

Enfin un dernier chapitre traitera du rôle du phénomène de l'agglutination dans la protection de l'organisme.

Après avoir exposé ainsi et discuté ces divers points, nous réunirons dans un dernier paragraphe les conclusions qui semblent découler logiquement de notre travail.

CHAPITRE I.

Production de la réaction agglutinante par l'action du sérum antidiphtérique sur le bacille de Löffler.

Le sérum antidiphtérique que nous avons utilisé dans nos expériences provenait de deux chevaux immunisés contre la diphtérie dans le laboratoire de M. le professeur ARLOING, au moyen d'injections sous-cutanées répétées de toxine. C'était le sérum même distribué pour le traitement des malades dans la région lyonnaise à l'état de pureté parfaite. La réaction a été cherchée plus ou moins longtemps après l'extraction du sérum, comme nous l'indiquerons pour chaque expérience, mais dans un délai n'excédant pas deux mois. Toutes nos expériences ont été faites simultanément et comparativement avec du sérum de cheval immunisé contre la diphtérie et avec du sérum de cheval normal.

Il est bon d'ajouter que l'action agglutinante du sérum antidiphtérique a été toujours essayée sur des cultures en bouillon du bacille même qui avait servi à la préparation des toxines injectées aux chevaux fournisseurs du sérum utilisé.

De plus, ce sérum avait toujours un pouvoir immunisant supérieur à 1/50000.



Dans tous les cas nous avons utilisé comme milieu de culture du bouillon de bœuf salé et peptoné à 20 pour 1000.

Nous avons procédé de deux manières pour étudier les effets du sérum sur le bacille de Löffler. Nous avons d'abord recherché l'action du sérum sur le bacille à l'état naissant, c'est-à-dire que nous avons examiné comment se comporte et se développe le bacille ensemencé dans du bouillon additionné de sérum. Nous avons en second lieu fait agir le sérum sur des cultures entièrement développées mais toujours jeunes, 24 heures à 3 jours, de bacilles de Löffler dans du bouillon.

Nous scinderons donc le chapitre premier en deux paragraphes :

§ I. — Action du sérum antidiphtérique sur les cultures en voie de développement.

§ II. — Action du sérum sur les cultures déjà développées.

§ I. — Action du sérum antidiphtérique sur le développement en bouillon du bacille de Löffler.

Nous avons étudié comparativement l'action du sérum antidiphtérique et celle du sérum normal ajoutés dans les mêmes proportions au bouillon, soit III gouttes de sérum pour 1 cc. de bouillon, sur le développement du bacille de Löffler. A cet effet, des tubes contenant 1 ou 2 cc. de bouillon additionné de III ou VI gouttes de chacun de ces sérums ont été ensemencés avec une culture de bacilles de Löffler en proportion aussi égale que possible, I goutte de la même pipette, puis placés à l'étuve à 37°. Or, tandis que dans le bouillon additionné de sérum de cheval normal, la culture s'est effectuée dans les conditions ordinaires, trouble uniforme dans toute la hauteur du bouillon avec dépôt léger au fond du tube, les bacilles cultivés dans le bouillon additionné de sérum antidiphtérique ont végété sous forme de grumeaux, tombant peu à peu au fond du tube, ou formant une mince pellicule blanchâtre, écailleuse à la surface, mais le milieu de culture restant limpide.

L'examen microscopique, pratiqué au bout de 24 heures pour les deux cultures, a montré que les bacilles développés en présence du sérum normal se présentent avec leur aspect typique de petits groupes de 2, 3 ou 4 éléments disposés parallèlement les uns aux autres ou inclinés entre eux sous des angles variables. Au contraire, la culture faite en présence de sérum antidiphtérique présente de gros agglomérats de bacilles plus ou moins déformés.

En somme, aussi bien à l'examen macroscopique que sous le microscope, les bacilles de Löffler, développés en présence du sérum

de cheval immunisé contre la diphtérie paraissent présenter de la façon la plus évidente le phénomène de l'agglutination.

Les deux expériences suivantes rapportées en détail en font foi.

EXPÉRIENCE I.

19 *juillet* 1896 — Deux tubes à étroit diamètre contenant chacun un centimètre cube de bouillon de bœuf peptoné sont ensemencés avec I goutte de culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, 109° génération, âgée de 24 heures.

De ces deux tubes :

a) L'un reçoit III gouttes de sérum antidiphtérique, immunisant plus de 50,000 fois son poids de cobaye, saignée du 3 juillet.

b) L'autre est additionné de III gouttes de sérum de cheval normal.

Puis on les place tous deux à l'étuve à 37°.

20 *juillet*. — Après 24 heures de passage à l'étuve, les deux tubes présentent l'aspect suivant :

1° Celui qui a reçu III gouttes de sérum normal présente un développement abondant avec trouble uniforme et dépôt marqué au fond du tube absolument identique comme aspect à deux autres tubes de bouillon simplement ensemencés avec les bacilles sans addition de sérum.

2° Au contraire, dans le tube qui a reçu III gouttes de sérum antidiphtérique le bouillon est resté absolument limpide, sans le moindre trouble. Pourtant on constate la formation d'un dépôt assez net au fond du tube et d'une pellicule blanchâtre à la surface du liquide. Par une agitation modérée, le dépôt se soulève, la pellicule se dissocie, en formant de petits grumeaux blanchâtres qui nagent au sein du liquide sans déterminer aucun trouble et se déposent rapidement au fond.

Une préparation microscopique faite avec ces grumeaux montre des amas épais granuleux que l'on reconnaît avec peine, après coloration au violet de gentiane, comme formés par l'agglomération et l'accolement de bacilles plus au moins modifiés.

Une préparation simultanée de la culture en bouillon avec sérum normal montre l'aspect typique des cultures en bouillon du bacille de LÖFFLER, avec les petits groupements de bacilles signalés par ROUX et MARTIN.

Les deux tubes sont replacés à l'étuve.

21 *juillet*. — Après 48 heures, l'aspect est exactement le même qu'hier, limpidité parfaite du bouillon d'une part avec grumeaux déposés au fond et pellicules nageant à la surface; d'autre part, trouble uniforme de la culture additionnée de sérum normal.

EXPÉRIENCE II.

25 *janvier* 1897. — Un tube de bouillon peptoné contenant 2 cc. de bouillon est additionné de VI gouttes de sérum de cheval immunisé contre la diphtérie obtenu par ponction au moyen d'une seringue stérilisée de la veine de l'ars le 22 janvier, et un autre témoin sont éprouvés à l'étuve.

26 *janvier*. — Les deux tubes d'hier, stériles, sont ensemencés chacun avec I goutte de culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, puis placés à l'étuve à 37°.

27 *janvier*. — Les deux tubes de bouillon ensemencés hier ont un aspect caractéristique. Celui additionné de sérum antidiphtérique présente un abondant dépôt dans le

fond, avec une large pellicule à la surface, mais limpidité parfaite du bouillon dans toute sa hauteur. L'agitation désagrège le voile de la surface, dont les fragments tombent peu à peu au fond du tube sous forme de grumeaux blanchâtres, sans troubler le bouillon.

Nous devons ajouter, fait que nous n'avons pas noté dans notre cahier d'expériences et que pourtant nous avons observé d'une façon très nette, que dès le début de la végétation du bacille, quelques heures après l'ensemencement des tubes, le bouillon additionné de sérum antidiphtérique présente déjà l'aspect que nous avons noté après 24 heures, formation de grumeaux avec limpidité parfaite du milieu, alors que dans celui additionné de sérum normal, les premières traces de pullulation microbienne au bout du même temps sont indiquées par un trouble général uniforme du milieu de culture.

§ II. — Action du sérum antidiphtérique sur les cultures déjà développées du bacille de Löffler.

La propriété agglutinante du sérum antidiphtérique manifeste son action non seulement sur les cultures en voie de développement, mais également et de la façon la plus nette en général sur des cultures en bouillon entièrement développées, âgées de 1 à 3 jours, du bacille de Löffler.

Dans toutes nos expériences nous avons procédé de la façon suivante. Les cultures en bouillon peptoné à 20/1000 de bacilles de Löffler, étaient effectuées dans des matras Pasteur. Au moment d'expérimenter, la culture était puisée dans le matras au moyen d'une pipette à boule et répartie à la dose de 1 à 2 cc. dans de petits tubes dits homœopathiques de 8 à 10 millimètres de diamètre. Dans chacun de ces tubes de culture on laissait tomber comparativement du sérum antidiphtérique et du sérum de cheval normal dans la proportion de III gouttes de sérum pour 1 cc. de culture et, après agitation pour répartir uniformément le sérum, les tubes étaient laissés verticalement au repos.

Dans ces conditions, au bout d'un temps variable suivant les cas et suivant la valeur du sérum, on voit l'agglomération des bacilles se faire sous la forme de grumeaux plus ou moins volumineux, ou de gros flocons qui nagent au sein du liquide, s'accolent aux parois et finissent par tomber peu à peu au fond du tube où l'on fait la réaction, en laissant le bouillon parfaitement limpide dans les tubes additionnés de sérum antidiphtérique. Quelquefois la réaction ne se fait qu'assez lentement, et ne commence à être nettement visible à l'œil nu qu'au bout d'une heure et demie à deux heures. Le plus souvent, on

la voit s'effectuer sous les yeux en quelques minutes (Exp. IV, VI et VIII). Une seule fois sur sept expériences (Exp. VII), le phénomène de l'agglomération a été à peine ébauché, sans formation nette de grumeaux à l'œil nu, mais pourtant avec éclaircissement léger plus marqué que dans les cultures additionnées de sérum normal, et avec production d'agglomérats assez nets au microscope. Dans ce cas, le sérum antidiphtérique provenait d'un cheval autre que celui qui avait fourni le sérum utilisé dans les expériences antérieures. Toutefois, le sérum du même cheval essayé quelques jours plus tard (Exp. VIII) a donné lieu, au contraire, à une réaction agglutinante extrêmement intense.

Les tubes de culture additionnés simultanément de sérum de cheval normal ne subissent aucune modification immédiate, ni, en général, au bout de 24 heures; mais à la longue, surtout s'ils sont exposés à une température basse dysgénésique (10—20°), ils présentent un éclaircissement progressif par chute au fond du tube des microbes ne végétant plus à cette température. Il ne faut pas confondre cet éclaircissement sans formation de grumeaux et que l'on observe dans toutes les cultures microbiennes où la végétation est suspendue, avec l'éclaircissement dû à la réaction agglutinante.

Si, au lieu de faire la réaction dans des tubes, on emploie le procédé du verre de montre, en ajoutant à X gouttes de culture placées dans un verre de montre I à II gouttes de sérum soit normal, soit antidiphtérique, on voit l'agglutination se faire très rapidement en quelques minutes sous l'influence de ce dernier.

L'examen microscopique, fait à diverses reprises et comparativement dans plusieurs cas de cultures additionnées de chacun des sérums, montre avec le sérum antidiphtérique de gros agglomérats de bacilles plus ou moins déformés, tandis qu'avec le sérum normal les bacilles se présentent avec leur aspect typique normal.

Nous ne craindrons pas d'ajouter que cette réaction agglutinante du sérum antidiphtérique sur le bacille de Löffler est spécifique. En effet, ce n'est pas une réaction banale du sérum sanguin, car le sérum de cheval normal n'a jamais dans nos expériences produit la moindre ébauche d'agglutination. Ce n'est pas davantage une réaction du sérum des animaux immunisés en général, car le sérum de cheval immunisé contre le streptocoque (Exp. VIII) par exemple n'a aucune action sur le bacille de Löffler (1). Et de plus, ce sérum antidiphtérique reste sans effets

(1) Cependant Paul Courmont aurait vu une action coagulante assez nette du sérum des typhiques sur les cultures du bacille de Löffler. P. Courmont : *Action du sérum des typhiques sur les cultures du bacille d'*Eberth, *du bacille coli, et d'autres microbes;* Province médicale, 15 août 1896.

sur les cultures des autres microorganismes, bacille d'EBERTH, bacille pyocyanique. Il produit cependant une légère réaction avec le bacille coli, formation de légers grumeaux mais sans éclaircissement du bouillon. Ce dernier effet pourrait, peut-être, selon l'hypothèse de M. RODET (1), reconnaître pour cause un certain degré d'immunisation de tous les animaux contre le bacille coli qu'ils portent normalement en eux, puisqu'on le retrouve à peu près constamment pour tous les sérums même normaux. S'il en est ainsi, ce fait ne serait plus une objection à la spécificité de la réaction qui paraît prouvée par les autres résultats ci-dessus mentionnés.

Ainsi donc, le sérum antidiphtérique produit d'une façon extrêmement nette le phénomène de l'agglutination lorsqu'on le fait agir sur des cultures en bouilon déjà développées de bacilles de LÖFFLER, et ce phénomène paraît spécifique pour ce sérum et ce microorganisme.

Nous tenons à insister sur ce fait que, dans toutes les expériences que nous avons rapportées, nous avons fait agir le sérum directement sur des cultures en bouillon, car la réaction est beaucoup moins nette et plus lente à se produire, si tant est qu'on l'obtienne, lorsqu'on le fait agir sur une émulsion en bouillon de bacilles ayant végété sur un milieu nutritif solide, sérum gélifié, gélose ou gélatine nutritive, selon la méthode employée tout d'abord par les premiers auteurs qui ont étudié l'agglutination.

A. PROCÉDÉ DES TUBES.

EXPÉRIENCE III.

19 *juillet* 1896. — Deux tubes étroits contenant 1 cc. de bouillon de bœuf peptoné à 20 pour 1000, stérilisé, sont ensemencés avec une culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, 109e génération, et placés à l'étuve à 37°.

20 *juillet*. — Les deux tubes présentent une végétation abondante, trouble uniforme très net et identique pour tous deux.

A 4 h. 1/2 on les additionne { l'un de III gouttes de sérum antidiphtérique, saignée du 3 juillet, immunisant au moins 1/50000 — l'autre de III gouttes de sérum de cheval normal. }

Jusqu'à 6 heures environ, pas de phénomènes apparents. —

A 6 heures 1/2, soit après 2 heures environ, le tube additionné de sérum antidiphtérique montre nettement une précipitation légère, avec formation de grumeaux très ténus et éclaircissement de la partie supérieure du bouillon sur une hauteur de un demi-centimètre environ. Le tube additionné de sérum normal ne présente aucune modification.

(1) RODET : Soc. des Sciences médicales de Lyon, 29 juillet 1896.

21 *juillet.* — Après 24 heures, le tube additionné de sérum normal ne présente aucune trace de réaction, alors que dans l'autre la précipitation et le dépôt au fond du tube, commençant à se faire hier au bout de 2 heures, sont aujourd'hui complètement achevés. L'éclaircissement est parfait dans toute la hauteur du liquide.

EXPÉRIENCE IV.

23 *juillet.* — On ensemence des tubes étroits contenant 2 cc. de bouillon.
2 avec une culture du bacille de LÖFFLER.
1 avec du bacille pyocyanique.
1 avec du bacille d'EBERTH.
1 avec du bacille coli.

Ces tubes sont placés à l'étuve.

24 *juillet.* — Les cultures d'hier présentent toutes un développement abondant.

Les 2 tubes à bacilles de LÖFFLER reçoivent { l'un VI gouttes de sérum antidiphtérique / l'autre VI gouttes de sérum normal.

Les 3 autres tubes (coli, EBERTH, pyocyanique) reçoivent chacun VI gouttes de sérum antidiphtérique.

Alors que l'agglutination et la formation de grumeaux sont presque instantanées dans la culture du bacille de LÖFFLER additionnée de sérum antidiphtérique, les quatre autres tubes ne subissent aucune modification immédiate.

6 heures après le début de la réaction, voici ce qu'on observe :

1° Le tube LÖFFLER + sérum normal = intact.

2° » EBERTH + sérum antidiphtérique = intact.

3° » pyocyanique + sérum antidiphtérique = intact.

4° » coli + sérum antidiphtérique = garni de gros grumeaux aussi marqués que dans le tube LÖFFLER additionné de sérum antidiphtérique sans trace toutefois d'éclaircissement.

5° Le tube LÖFFLER + sérum antidiphtérique présente de petits grumeaux nageant dans le liquide, ayant peu de tendance à se déposer.

L'éclaircissement est encore peu marqué et ne s'est effectué que sur une hauteur de 2 cent. environ.

25 *juillet.* — Après 24 heures :

L'éclaircissement est complet dans la culture du bacille de LÖFFLER additionné de sérum antidiphtérique; tous les grumeaux sont déposés, la limpidité est absolue.

Le tube LÖFFLER + sérum normal est aussi trouble qu'avant l'addition de sérum.

Dans le tube de coli, grumeaux très nets mais toujours sans trace d'éclaircissement.

Les tubes d'EBERTH et de pyocyanique additionnés de sérum antidiphtérique sont troubles sans trace d'agglutination.

27 *juillet.* — L'aspect des tubes conservés jusqu'à ce jour est absolument le même que le 25. Les conclusions peuvent donc être posées d'une façon précise.

Le bouillon du bacille pyocyanique présente une belle teinte verdâtre. Le sérum antidiphtérique n'a pas eu d'action sur la fonction chromogène de ce bacille.

Les deux cultures de LÖFFLER additionnées de sérum normal et de sérum antidiphtérique servent aujourd'hui à inoculer des cobayes pour étudier si l'agglutination ne s'est pas accompagnée d'une modification dans la virulence des bacilles agglutinés.

(Voir : Atténuation des bacilles ayant subis le phénomène de l'agglutination. Exp. I.)

EXPÉRIENCE V.

7 *août.* — Deux tubes étroits homœopathiques reçoivent chacun 1 cc. de culture en bouillon du bacille de LÖFFLER, âgée de 48 heures. Ils sont additionnés, l'un de III gouttes de sérum normal, l'autre de III gouttes de sérum antidiphtérique (saignée du 3 juillet), à 11 heures du matin.

On aperçoit bientôt dans ce dernier la formation de grumeaux peu volumineux au sein du liquide.

A 4 heures du soir, c'est-à-dire après 5 heures, la moitié supérieure du bouillon de culture est déjà éclaircie et limpide avec le sérum antidiphtérique.

Le sérum normal n'a rien produit.

8 *août.* — Après 29 heures, la précipitation est absolue, et l'éclaircissement parfait dans le tube additionné de sérum antidiphtérique.

Aspect ordinaire de la culture additionnée de sérum normal. Ces deux cultures, agglutinée et non agglutinée, vont servir à rechercher la virulence des bacilles soumis à l'action de sérum antidiphtérique. (Voir : Atténuation etc... Exp. II.)

EXPÉRIENCE VI.

6 *novembre.* — Deux tubes étroits contenant 2 cc. d'une culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, âgée de 48 heures et très végétante sont additionnés :

L'un de VI gouttes de sérum antidiphtérique (saignée du 24 septembre), l'autre de VI gouttes de sérum de cheval normal.

L'expérience est faite à 5 heures du soir.

L'agglutination est presque immédiate et l'apparition des grumeaux est presque instantanée par l'addition du sérum antidiphtérique, alors que la culture additionnée de sérum normal reste parfaitement trouble et homogène.

Une heure plus tard, l'éclaircissement commence à se faire à la partie supérieure du bouillon. Gros flocons réunis en amas au fond du tube. Rien dans le tube à sérum normal.

7 *novembre.* — 10 heures du matin. Au bout de 17 heures, la précipitation et l'éclaircissement sont parfaits dans la culture additionnée de sérum antidiphtérique. Le bouillon est tout à fait limpide.

Au contraire, aucune modification du trouble dans la culture additionnée de sérum normal.

5 heures soir. Ces deux cultures servent à inoculer des cobayes pour étudier la modification de virulence. (Voir : Atténuation etc.. Exp. III.)

EXPÉRIENCE VII.

14 *novembre.* — A deux tubes contenant 2 cc. de culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, âgée de 48 heures, on ajoute :

A l'un VI gouttes de sérum antidiphtérique (saignée du 3 novembre), à l'autre VI gouttes de sérum de cheval normal.

L'expérience est faite à 5 heures du soir.

On n'observe pas comme d'habitude la production immédiate du phénomène de l'agglutination, la culture additionnée de sérum antidiphtérique comme d'ailleurs celle



additionnée de sérum normal reste parfaitement homogène à l'œil nu et cela pendant plus d'une heure que l'on prolonge l'observation. Les tubes sont alors placés au repos.

15 *novembre.* — Après 24 heures, on n'observe toujours pas la formation de grumeaux visibles à l'œil nu et l'on ne constate dans le tube additionné de sérum antidiphtérique qu'un éclaircissement assez marqué, mais non complet comme d'ordinaire, et ne s'étendant que dans la moitié supérieure de la culture.

Au microscope, cependant, on constate que, s'il n'y a pas production de volumineux amas, les bacilles sont en grande partie réunis en agglomérats de 10, 30, 50 bacilles sous l'influence du sérum antidiphtérique, alors qu'avec le sérum normal, on ne trouve que les petits amas habituels de quelques éléments.

La réaction agglutinante dans cette expérience est donc à peine ébauchée, loin d'être nette comme dans les expériences précédentes. Nous croyons cependant les phénomènes observés suffisants pour la faire considérer comme positive.

Ces tubes servent encore à l'inoculation de cobayes pour étudier la virulence des bacilles dans ce cas de réaction peu accusée. (Voir : Atténuation etc... Exp. IV).

Il faut noter que, dans cette expérience, le sérum antidiphtérique (saignée du 3 novembre) provenait d'un cheval différent de celui qui avait fourni le sérum utilisé dans les premières expériences.

EXPÉRIENCE VIII.

26 *janvier.* — Deux tubes contenant 2 cc. de culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, âgée de trois jours, sont additionnés, l'un de VI gouttes de sérum antidiphtérique, obtenu par ponction aseptique de la veine de l'ars le 22 janvier, l'autre de VI gouttes de sérum de cheval immunisé contre le streptocoque.

L'expérience débute à 4 h. 30.

Au bout d'un quart d'heure, on commence à voir nettement la formation de petits grumeaux dans le tube additionné de sérum antidiphtérique, alors que l'autre ne présente aucune modification.

Après une demi-heure, l'aspect est encore plus typique, les grumeaux ont augmenté de volume pour former de gros flocons très nets.

Une heure après le début, les flocons commencent à se précipiter et l'éclaircissement à se faire à la partie supérieure du tube. La culture additionnée de sérum antistreptococcique ne présente pas la moindre trace de changement dans son aspect.

Une demi-heure plus tard, l'éclaircissement est complet dans toute la hauteur du liquide pour le premier tube. Toujours aucune modification pour le second.

27 *janvier.* — L'éclaircissement est toujours parfait pour la culture soumise hier à l'action du sérum antidiphtérique, celle additionnée de sérum antistreptococcique ne présente toujours pas de modification.

A l'examen microscopique, — l'aspect est typique, gros amas de bacilles agglomérés dans le premier tube, alors que les bacilles présentent, dans le second, leur disposition habituelle des cultures en bouillon.

B. — Procédé du verre de montre.

EXPÉRIENCE IX

23 *juillet.* — Dans deux verres de montre flambés, on place X gouttes d'une culture en bouillon peptoné à 20/1000 de bacilles de Löffler, 109e génération, âgée de 5 jours.

On les additionne { l'un de I goutte de sérum de cheval normal
l'autre de I goutte de sérum de cheval immunisé (saignée du 3 juillet).

Au bout de 5 minutes à peine, alors que la culture additionnée de sérum normal ne se modifie pas, on voit se produire dans celle additionnée de sérum antidiphtérique un précipité nuageux qui ne tarde pas à se réunir au fond du verre. Donc réaction très nette macroscopiquement.

La même expérience répétée une seconde fois produit les mêmes résultats.

Uu quart d'heure après le début de l'expérience, on fait des préparations microscopiques avec chacune des deux cultures. Colorées au violet de gentiane, elles montrent :

1o Celle additionnée de sérum normal, des bacilles réunis en petits amas typiques de 3, 4, 5 élements plus au moins inclinés les uns par rapport aux autres.

2o Celle additionnée de sérum antidiphtérique montre, au contraire, des agglomérats beaucoup plus volumineux, formés de bacilles très nombreux.

CHAPITRE II.

Relation du pouvoir agglutinant du sérum avec l'infection et l'intoxication diphtériques et l'immunisation.

Dans le court aperçu historique du début de cet article, nous avons esquissé les discussions soulevées sur les rapports existant entre le pouvoir agglutinant et l'état d'infection ou d'immunisation de l'organisme. Ces débats concernaient surtout le pouvoir agglutinant du sérum des malades atteints de fièvre typhoïde. Nous n'avons pas la prétention d'intervenir dans la lutte en ce qui concerne le sérum des typhiques, mais nous désirons seulement exposer quelques résultats que nous avons obtenus d'une part avec le sérum de cobayes infectés ou intoxiqués avec des cultures ou des produits solubles de bacilles de Löffler, et d'autre part avec le sérum de malades atteints de diphtérie et à une période plus ou moins avancée de la maladie. Nous devons déclarer immédiatement que dans aucun cas, soit avec le sérum des cobayes en expérience, soit avec le sérum des malades, nous n'avons obtenu d'action agglutinante sur les cultures développées du bacille de Löffler, et que jamais nous n'avons observé de modifications dans la végétation ou le développement du bacille en présence de ces sérums.

Dans une première expérience, deux cobayes sont inoculés dans le tissu cellulaire, l'un avec une culture de bacilles virulents, l'autre avec de la toxine diphtérique très active. Vingt-quatre heures après ces inoculations, alors que les cobayes sont mourants et par conséquent au stade le plus avancé de l'infection ou de l'intoxication, on les saigne. Les sérums obtenus sont vainement essayés sur les cultures développées et sur les cultures en voie de développement. Ni l'un ni l'autre ne produisent la moindre trace d'agglutination.

26 *janvier.* — Un cobaye est inoculé à 6 heures du soir dans le tissu cellulaire de la cuisse avec 1/4 cc. de toxine diphtérique.

27 *janvier.* — Le cobaye d'hier est mourant à 5 heures du soir; au bout de 23 h. il est donc en pleine intoxication. Il est saigné et l'on reçoit le sang aseptiquement dans un tube à essai stérilisé, où on le laisse se coaguler.

28 *janvier.* — Un 2ᵉ cobaye est inoculé dans le tissu cellulaire avec 1/20 de cc. de culture en bouillon de bacilles de Löffler, âgée de 5 jours. L'inoculation est faite à 5 heures du soir.

29 *janvier.* — Au bout de 24 heures, le cobaye inoculé hier paraît mourant, très oppressé, le poil hérissé, en boule. On le saigne et le sang est recueilli aseptiquement dans un tube stérilisé où on le laisse se coaguler.

13 *février.* — 1° Deux tubes étroits contenant 2 cc. de bouillon sont additionnés.

L'un de VI gouttes de sérum du cobaye inoculé avec la toxine.

L'autre de VI gouttes » » » avec la culture entière.

Ces deux tubes sont éprouvés ensuite à l'étuve à 37°.

2° Deux autres tubes contenant également chacun 2 cc. de culture en bouillon de bacilles de Löffler, âgée de 48 heures, reçoivent respectivement à 5 heures du soir la même dose des deux sérums, pour voir s'ils sont agglutinants.

Après une heure, il n'y a encore pas trace d'agglutination ni d'éclaircissement.

14 *février.* — Léger éclaircissement à la partie supérieure des deux tubes d'hier mais le trouble reste uniforme dans le reste de la culture, sans trace d'agglutination.

15 *février.* — Les deux tubes additionnés de sérum et éprouvés à l'étuve le 13, sont ensemencés chacun avec I goutte de culture en bouillon de bacilles de Löffler, puis replacés à l'étuve à 37°.

16 *février.* — Les deux tubes de culture faite en présence de sérum des cobayes infecté et intoxiqué présentent une végétation normale avec trouble uniforme dans toute la hauteur, légère pellicule à la surface et dépôt dans le fond.

Les résultats obtenus avec le sérum de malades atteints de diphtérie (1) sont tout aussi negatifs. Deux recherches ont été faites, l'une

(1) Ces observations cliniques ont été recueillies à l'hospice de la charité de Lyon, dans le service de M. le docteur Rabot qui a mis avec une extrême obligeance à notre disposition les observations de ses malades, et les ressources de son laboratoire pour les recherches que nous avions à faire. Nous remercions MM. Lesieur et Gauthier, internes, et M. Brivot externe du service, de l'amabilité avec laquelle ils nous ont prêté leur aide.



avec du sérum provenant d'une enfant de 13 ans, sérum recueilli vers le quatrième jour de la maladie, en pleine poussée fébrile, au cours d'une diphtérie typique de la gorge à bacilles de Löffler, l'autre avec du sérum recueilli chez un petit malade de 18 mois au dixième jour d'une diphtérie grave, à bacilles également constatés, et terminée par la mort quatre jours plus tard, c'est-à-dire en pleine période d'état de l'infection diphtérique. Dans aucun cas, nous n'avons constaté la moindre action agglutinante ni sur les cultures développées, ni sur celles en végétation.

OBSERVATION I.

Angine diphtérique. Bacilles de Löffler. Sérothérapie. Guérison.

Marcoux, Marie Antoinette, 13 ans, entre le 26 décembre 1896 à l'hospice de la Charité dans le service des diphtéries.

Un frère mort du croup il y a 2 jours.

Début de la maladie il y a 3 jours par un peu de douleur de gorge et de la dysphagie.

Actuellement : Les amygdales sont un peu grosses, rouges. Plaque blanchâtre sur l'amygdale gauche. Pas d'engorgement ganglionnaire.

Rien aux poumons, rien au cœur.

Urines : beaucoup d'albumine.

T. = 38°5.

Cultures : bacilles de Löffler.

27 *décembre*. — Injection de sérum antidiphtérique (20 cc.).

28 *décembre*. — Deuxième injection (20 cc.).

26 *janvier*. — Cet enfant va tout à fait bien.

Recherches sur le sérum :

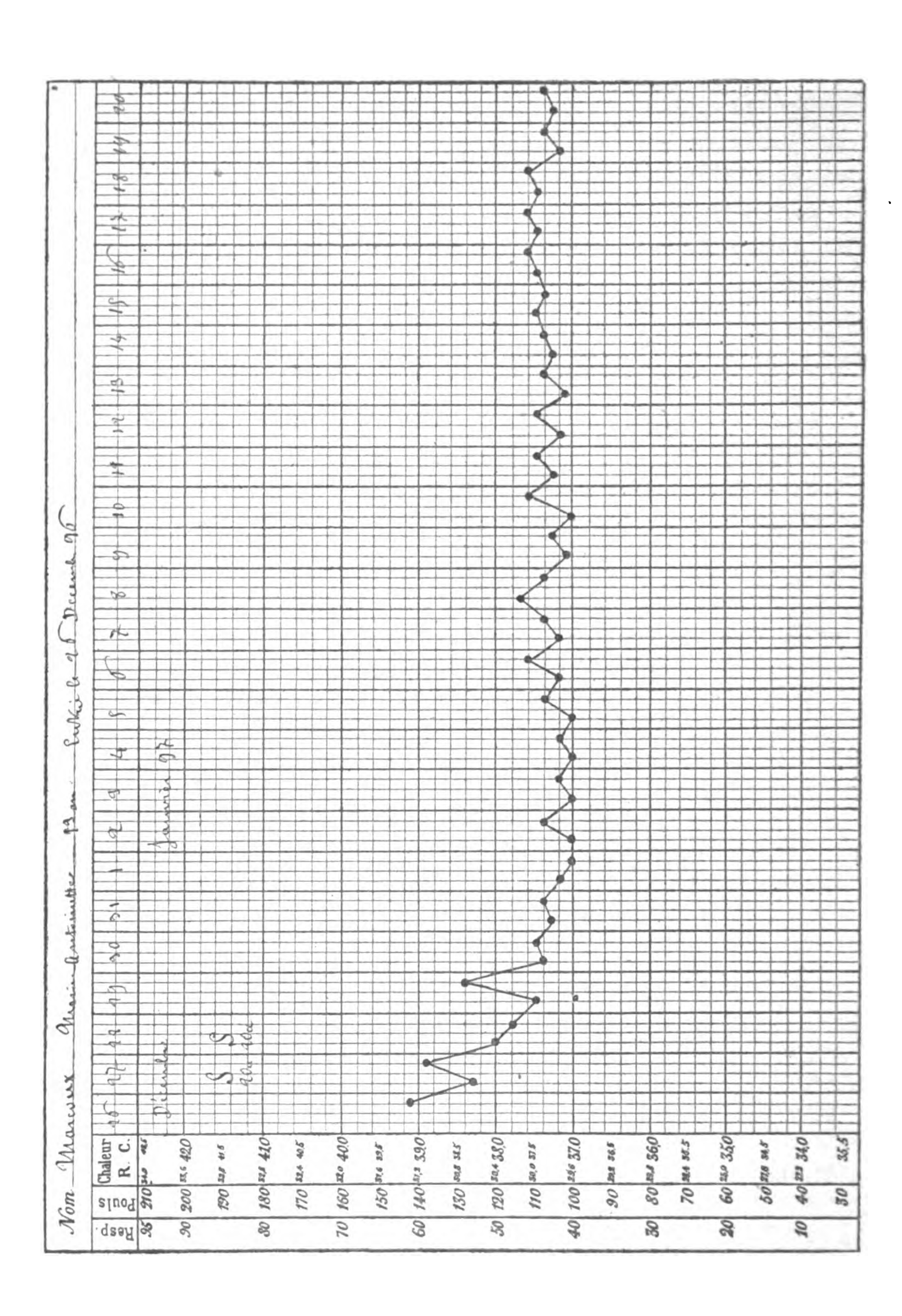
27 *décembre*. — Avant toute injection de sérum, ce matin, au 4e jour approximativement de la maladie, on fait une ponction dans la veine médiane céphalique avec une seringue stérilisée; 5 cent. cubes de sang sont mis à coaguler dans un tube à essai stérilisé.

29 *décembre*. — La rétraction du caillot s'est faite assez mal, cependant on a aujourd'hui environ 1 cc. de sérum.

Un tube de bouillon de bœuf peptoné contenant 1 cc. 1/2 de liquide est additionné de IV gouttes de sérum, un autre servira de témoin. Tous deux sont éprouvés à l'étuve.

30 *décembre*. — Les deux tubes préparés hier et restés stériles sont ensemencés chacun avec la même quantité, I goutte de culture en bouillon de bacilles de Löffler, et portés à l'étuve à 37°.

Un autre tube de culture en bouillon, âgée de 48 heures, bien développée, est additionnée de IV gouttes de sérum par centimètre cube. Un autre sert de témoin. On n'observe aucune réaction agglutinante immédiate.


Nom
Resp.
Pouls
Chaleur
R. C.

31 *décembre.* — 1° *Action sur le développement.* — Les deux tubes placés hier à l'étuve ont donné au bout de 24 heures des cultures absolument identiques; trouble épais, uniforme. Donc 4 jours après le début de la diphtérie, le sérum du malade chez qui on n'a pas pratiqué la sérothérapie, n'entrave ni ne modifie en rien la végétation du bacille. Pas de réaction agglutinante, même sur le bacille naissant.

2° *Action sur culture développée.* — Même après 24 heures, le sérum n'a produit aucune trace de réaction agglutinante. Les deux tubes sont absolument identiques, sans le moindre éclaircissement du bouillon.

Des préparations faites dans les deux cas montrent des bacilles absolument purs avec leur aspect normal.

12 *janvier.* — Aujourd'hui, 15 jours après la sérothérapie, on fait une nouvelle prise de sang pour voir si la réaction agglutinante observée dans les premiers jours après les injections de sérum chez d'autres malades, persiste encore.

14 *janvier.* — On n'essaye pas la réaction agglutinante sur la culture développée, car elle est trop peu nette dans les cas observés après la sérothérapie, mais seulement sur le bacille naissant.

A cet effet 1 cc. de bouillon est additionné de IV gouttes du sérum obtenu, puis éprouvé à l'étuve.

15 *janvier.* — On ensemence avec le bacille le tube préparé hier et un tube témoin.

16 *janvier.* — La végétation s'est effectuée d'une façon absolument identique, avec trouble général, uniforme dans le tube additionné de sérum comme dans le tube témoin.

Donc 15 jours après les injections du sérum antidiphtérique, on ne retrouve plus la réaction agglutinante que ces injections communiquent au sérum des sujets vaccinés.

OBSERVATION II.

Rougeole. Angine diphtérique. Bacilles de Löffler. Pas de sérothérapie. Mort.

Barbier, Paul, 18 mois, entre le 28 décembre à l'hospice de la Charité. Il vient de l'hospice de l'Antiquaille où se produisirent de nombreux cas de rougeole.

Aucun renseignement héréditaire ou personnel.

On ne sait rien sur l'évolution de la maladie actuelle qui aurait débuté il y a 4 à 5 jours.

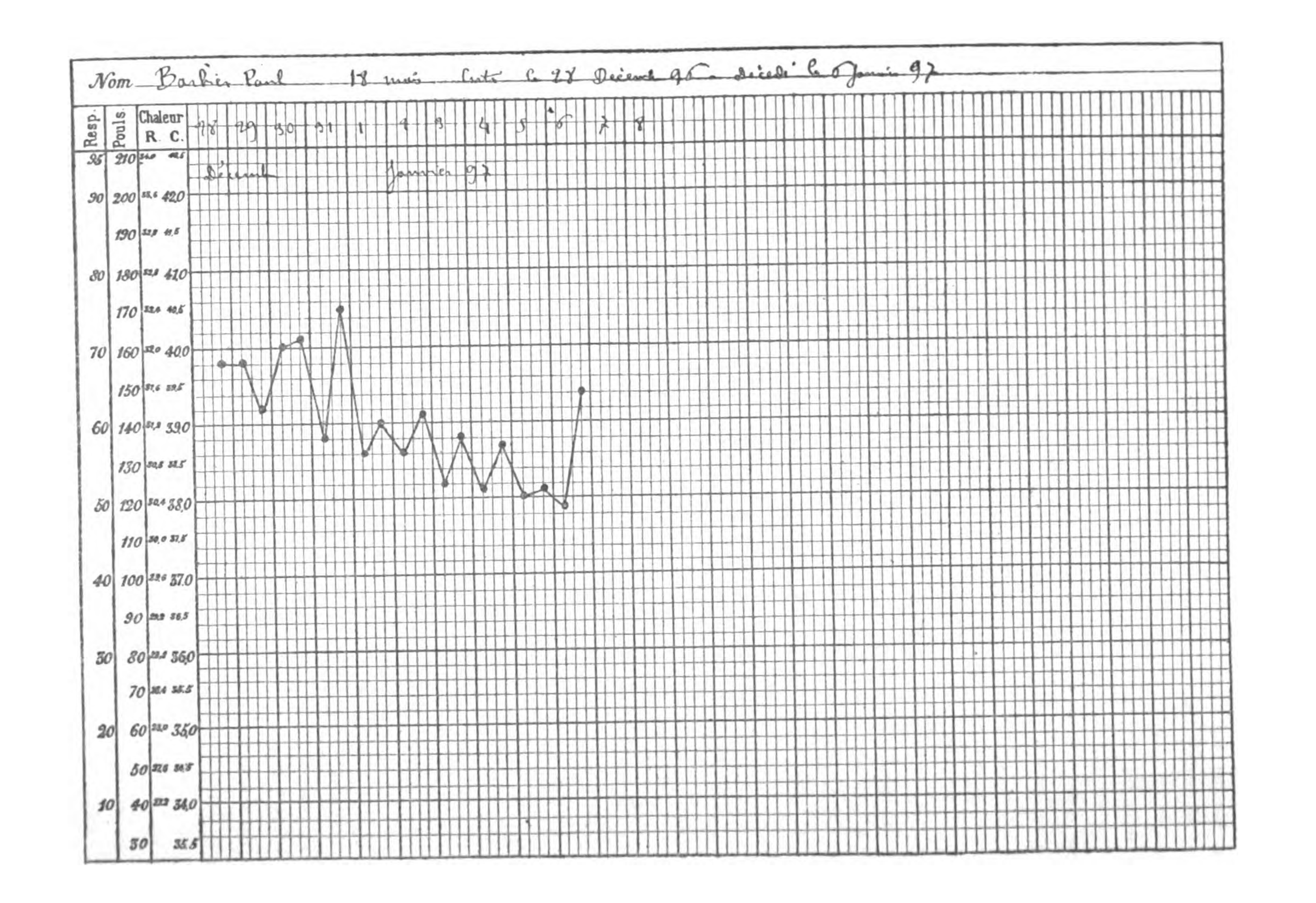
On a amené l'enfant avec le diagnostic de diphtérie, mais ce diagnostic n'ayant pas été maintenu, il est placé dans la salle des rougeoleux.

Actuellement, on constate des croûtes sur le cuir chevelu. Sur la face et le tronc, on constate une éruption très discrète, plus marquée sur les membres où elle est caractérisée par des plaques rouges confluentes.

Du côté de la gorge, on trouve un peu de rougeur et une membrane grisâtre sur le pilier antérieur droit du voile du palais.

L'enfant a une toux croupale; à l'auscultation du poumon on ne trouve que quel-




Nom Barbier Paul 18 mois Entré le 28 Décembre 96 décédé le 8 Janvier 97
Resp.
Pouls
Chaleur
R. C.
28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8
Décembre
Janvier 97
95 210 42,5
90 200 42,0
190 41,5
80 180 41,0
170 40,5
70 160 40,0
150 39,5
60 140 39,0
130 38,5
50 120 38,0
110 37,5
40 100 37,0
90 36,5
30 80 36,0
70 35,5
20 60 35,0
50 34,5
10 40 34,0
30 33,5

ques râles de bronchite, surtout à gauche. L'examen de la gorge a fait apparaître des crachats de bronchite.

Oppression légère, sans tirage.

Rien au cœur. Pouls : 135.

T. = 39° et 39°8.

Urines : albumine.

Cultures : pas de bacilles de LÖFFLER.

2 *janvier.* — L'enfant présente tous les symptômes de la diphtérie et du croup : tirage, suffocation. Il est transféré aux diphtéries. T. entre 39° et 40°. Pouls : 140. Une nouvelle culture faite hier montre des *bacilles de Loffler typiques.*

3 *janvier.* — L'enfant est mort cette nuit.

Recherches sur le sérum :

2 *janvier.* — Chez cet enfant au 10e jour environ de sa diphtérie et n'ayant pas reçu d'injections de sérum antidiphtérique, on fait avec une seringue stérilisée une ponction de la veine dorsale externe du pied. Le sang retiré facilement est versé pour sa coagulation dans un tube stérilisé.

4 *janvier.* — Un tube homœopathique contenant 1 cc. de bouillon reçoit IV gouttes du sérum obtenu, puis il est éprouvé à l'étuve, avec un tube témoin.

5 *janvier.* — 1° *Action sur développement.* — Les deux tubes d'hier restés stériles sont ensemencés avec une culture en bouillon de bacilles de Löffler, puis replacés à l'étuve.

2° *Action sur culture développée.* — Un tube contenant 1 cc. de culture bien développée en bouillon de bacilles de Löffler reçoit IV gouttes de sérum, un autre sert de témoin.

Pas de trace de réaction immédiate.

6 *janvier.* — 1° *Action sur développement.* — Le développement du bacille s'est fait avec une égale abondance dans les tubes. Les bouillons sont également et uniformément troublés.

2° *Action sur culture développée.* — Pas de trace d'agglutination, même après 24 heures dans la culture additionnée de sérum hier.

Donc au dixième jour d'une diphtérie grave et n'ayant pas été traitée par la sérothérapie, on ne trouve pas de réaction agglutinante avec le sérum du malade.

Les faits expérimentaux et cliniques qui précèdent semblent bien montrer que l'infection et l'intoxication diphtériques peuvent atteindre leur degré le plus élevé, suivies d'une mort prochaine, sans que le sérum des sujets en expérience ou des malades acquièrent la propriété agglutinante. Ils prouvent que, du moins en ce qui concerne la diphtérie, l'agglutination n'est pas une réaction d'infection, mais bien la traduction d'une réaction de l'organisme vis-à-vis de l'infection, réaction lente parfois à se produire, si tant est qu'elle se produise en dehors d'une vaccination artificielle lentement et progressivement conduite.



L'identité des résultats obtenus par nous pour le sérum antidiphtérique et le bacille de LÖFFLER avec ceux observés par GRUBER et DURHAM, PFEIFFER et KOLLE pour le sérum d'animaux immunisés contre le choléra, la fièvre typhoïde et les agents pathogènes producteurs de ces infections, devait nous conduire à tenter pour la diphtérie ce que M. WIDAL avait essayé avec tant de succès pour la dothiénentérie, le sérodiagnostic de cette maladie. Au point de vue clinique cette investigation n'a pas une très grande importance; évidemment la recherche du bacille de LÖFFLER constitue un procédé simple et certain dans la plupart des cas; cependant lors de localisations profondes, limitées du bacille, p. ex., dans le rhino-pharynx, dans les bronches, le sérodiagnostic eut pu se trouver d'un grand secours. En tout cas, au point de vue théorique cet examen était intéressant à faire.

C'est dans le but d'élucider cette question que nous avons pratiqué la recherche de la propriété agglutinante dans le sérum des deux petits malades atteints de diphtérie confirmée par l'examen bactériologique, dont les observations ont été rapportées au commencement de ce chapitre. La lecture de ces observations montre que la réaction agglutinante ne s'est produite avec le sérum d'aucun des malades à quelque moment que nous l'ayons recherchée. Il ne nous semble donc pas jusqu'à présent qu'on puisse compter sur la possibilité d'un sérodiagnostic de la diphtérie.

En résumé, la propriété agglutinante n'existe pas dans le sérum des sujets humains et animaux infectés par le bacille de LÖFFLER ou intoxiqués par ses produits de sécrétion. Il paraît difficile dans ces conditions d'en faire une réaction d'infection et même de la période d'infection. Mais son existence dans le sérum des animaux immunisés par une vaccination lente et progressive prouve bien qu'il s'agit d'une véritable réaction de défense traduisant les efforts de l'organisme pour sa protection, et sa tendance vers l'immunité.

Une telle manière de voir devient encore plus vraisemblable lorsqu'on observe que cette propriété agglutinante absente dans le sérum des sujets infectés ou intoxiqués, se retrouve au contraire, à un degré peu marqué il est vrai, mais néanmoins ne laissant pas prise au doute, dans le sérum des animaux immunisés et des malades traités au moyen des injections de sérum antidiphtérique. Ces faits sont démontrés par les expériences et les observations suivantes :

28 *janvier*. — Un cobaye reçoit sous la peau de la cuisse 1/4 de cc. de sérum antidiphtérique, pour essayer si le pouvoir agglutinant est transmis au sérum des sujets vaccinés avec le sérum antidiphtérique, à 5 heures du soir.

29 *janvier.* — A 5 heures, soit 24 heures après l'injection de sérum, on saigne le cobaye vacciné hier et le sang est recueilli aseptiquement dans un tube stérilisé où il se coagulera.

On saigne en même temps un cobaye normal, pour pouvoir essayer comparativement l'action des deux sérums de cobaye vacciné et de cobaye normal.

13 *février.* — 1° Deux tubes homœopathiques contenant 2 cc. de bouillon sont additionnés chacun respectivement l'un de VI gouttes de sérum du cobaye vacciné et l'autre de la même quantité de sérum de cobaye normal.

Ces deux tubes sont éprouvés à l'étuve.

2° Deux autres tubes contenant 2 cc. de culture en bouillon de bacilles de Löffler, âgée de 48 heures, sont également additionnés respectivement de VI gouttes de chacun des sérums précédents, à 5 heures du soir.

On ne constate pas immédiatement la production d'une réaction nette.

Après une demi-heure, on observe dans le tube additionné de sérum de cobaye vacciné la formation de quelques petits grumeaux très ténus, très légers, visibles seulement avec un éclairage intense, beaucoup moins marqués que ceux obtenus par l'addition aux cultures de sérum antidiphtérique. Le sérum de cobaye normal n'a pas produit la moindre trace de réaction.

Au bout d'une heure, la formation des grumeaux est beaucoup plus marquée, sans être comparable à celle produite par le sérum antidiphtérique. Le sérum de cobaye normal n'a toujours rien produit. Pas de traces d'éclaircissement dans aucun des ubes.

14 *février.* — Au bout de 24 heures, l'éclaircissement est complet dans le tube additionné de sérum de cobaye vacciné, avec dépôt au fond du tube de grumeaux formés : quelques flocons restent accolés aux parois du tube.

Léger éclaircissement à la partie supérieure de l'autre tube ; mais la partie troublée l'est uniformément, sans traces de grumeaux.

15 *février.* — Les deux tubes de bouillon additionés de sérum le 13 n'ont pas végété ; on les ensemence chacun avec I goutte de bouillon de bacilles de Löffler à 5 heures du soir.

16 *février.* — Après 24 heures, le tube additionné de sérum de cobaye vacciné est limpide : quelques grumeaux nagent dans le liquide ou adhèrent aux parois du tube ; pellicule blanche à la surface, dépôt grumeleux au fond.

Dans cette expérience, la réaction agglutinante est donc très nette au bout de 24 heures avec le sérum d'un cobaye vacciné par une injection de sérum antidiphtérique, sinon sur les cultures développées du bacille de Löffler, avec laquelle la réaction est à peine esquissée, du moins sur les cultures en voie de développement, sur le bacille à l'état naissant.

Les recherches faites avec le sérum des malades traités par le sérum antidiphtérique sont toutes aussi probantes, surtout rapprochées des observations précédemment rapportées, où l'on constate l'absence de réaction avec le sérum des malades non traités ainsi. Là encore, c'est surtout sur le bacille naissant que se manifeste le mieux la propriété agglutinante.

OBSERVATION III.

Diphtérie de la gorge. Bacilles de Löffler. Sérothérapie. Guérison.

LABAUME, Antoinette, 6 ans 1/2.

Entrée à l'hospice de la Charité dans le service des diphtéries le 12 décembre 1896.

Début de la maladie hier soir par de la céphalalgie; son frère avait commencé à se plaindre quelques heures avant elle.

Arrivée à l'hôpital, dès son entrée, on lui fait une injection de sérum antidiphtérique.

Actuellement. Sécrétion nasale abondante.
Léger engorgement ganglionnaire.
Amygdales grosses, rouges, recouvertes de matières blanchâtres.
Rien au cœur, ni aux poumons.
Léger disque d'albumine dans les urines.
T. = 38°5.

Une culture sur sérum, faite à l'entrée, révèle des bacilles de Löffler associés à des cocci et streptocoques.

14 *décembre.* — Nouvelle injection de sérum.

19 *décembre.* — Plus d'albumine.

26 *décembre.* — Accidents du sérum caractérisés par céphalalgie, douleurs articulaires et éruption ortiée.

26 *janvier.* — L'enfant va très bien.

Recherches sur sérum :

15 *décembre.* — On ponctionne la veine médiane céphalique et on retire environ 3 cc. de sang au moyen d'une seringue stérilisée. Ce sang est recueilli dans un tube stérilisé où on le laisse se coaguler.

17 *décembre.* — On a pu obtenir un peu de sérum.

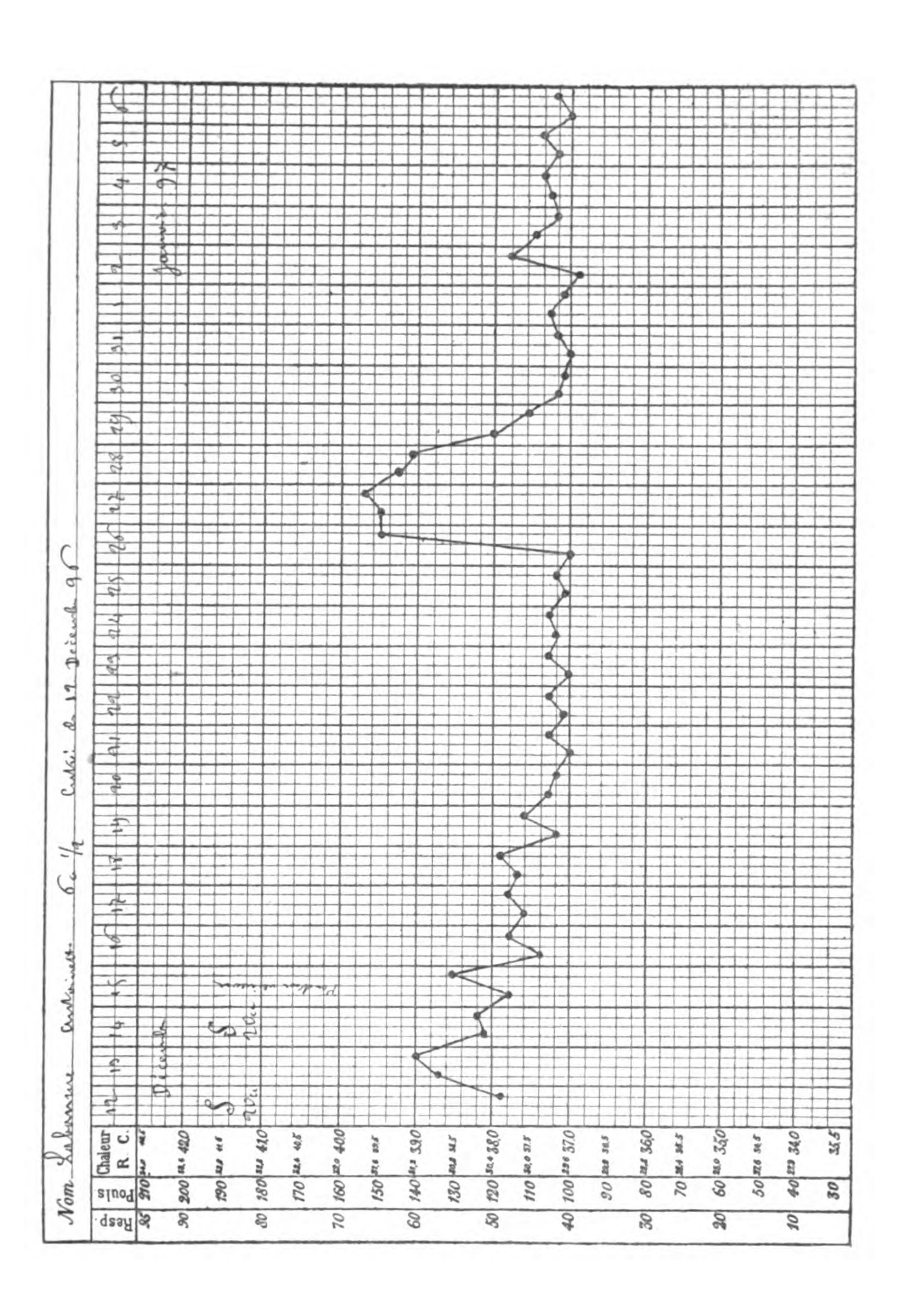
1° *Action sur culture développée.* — A un demi-centimètre cube de culture en bouillon de bacilles de Löffler, âgée de 24 heures, on ajoute II gouttes du sérum obtenu. Un tube sert de témoin.

2° *Action sur bacille naissant.* — A 1 cc. de bouillon ordinaire, on ajoute III gouttes de sérum, pour étudier l'aspect du développement du bacille en présence du sérum. On le place d'abord à l'étuve pour éprouver la stérilité.

18 *décembre.* — 1° *Action sur culture développée.* — La culture soumise hier à l'action du sérum présente au bout de 24 heures un aspect nettement différent de la culture témoin. Alors que celle-ci est restée uniformément trouble, avec dépôt léger de bacilles pourtant au fond du tube; celle soumise à l'action du sérum est notablement éclaircie et l'on observe la formation de grumeaux assez nets qui se sont précipités et qui sont en partie adhérents aux parois latérales du tube, en partie déposés au fond. En somme, réaction nette quoique peu intense.

2° *Action sur développement.* — On ensemence le bouillon additionné hier de sérum et un autre bouillon témoin chacun avec I goutte de culture de bacilles de LÖFFLER et on les porte à l'étuve à 37°.





19 *décembre.* — 1° *Action sur culture développée.* — Au bout de 48 heures, la culture additionnée de sérum a le même aspect que hier, léger trouble avec grumeaux.

2° *Action sur développement.* — Le bouillon additionné de sérum ensemencé hier présente un aspect des plus typiques : limpidité parfaite du bouillon avec dépôt grumuleux au fond, et léger voile à la surface, alors que le bouillon témoin présente le trouble épais et uniforme des cultures de LÖFFLER en bouillon riche.

Ainsi, le lendemain d'une injection de sérum antidiphtérique, le sérum de cet enfant possédait d'une façon nette la réaction agglutinante surtout marquée pour le bacille en voie de développement.

OBSERVATION IV.

Diphtérie de la gorge. Bacilles de Löffler. Sérothérapie. Guérison.

LABAUME, FÉLIX, 7 ans 1/2, entre le 12 décembre 1896 à l'hospice de la Charité dans le service des diphtéries.

Début de la maladie hier soir par douleur de gorge. En même temps coryza avec écoulement muqueux assez abondant.

Amené à l'hôpital, dès son entrée on lui fait une injection de sérum antidiphtérique (20 cc.).

Actuellement. Amygdales grosses, recouvertes de fausses membranes blanchâtres.
Léger engorgement ganglionnaire.
Rien aux poumons.
Rien au cœur. — Pouls régulier.
Urines : pas d'albumine.
La culture sur sérum décèle des bacilles de LÖFFLER.
T. = 38°.

14 *décembre.* — Deuxième injection de sérum.
26 *décembre.* — Albumine dans les urines.
26 *décembre* — Paralysie du voile du palais.
28 *décembre.* — Accidents du sérum; douleurs articulaires, éruption.
6 *janvier.* — Cet enfant va très bien maintenant.

Recherches sur sérum :

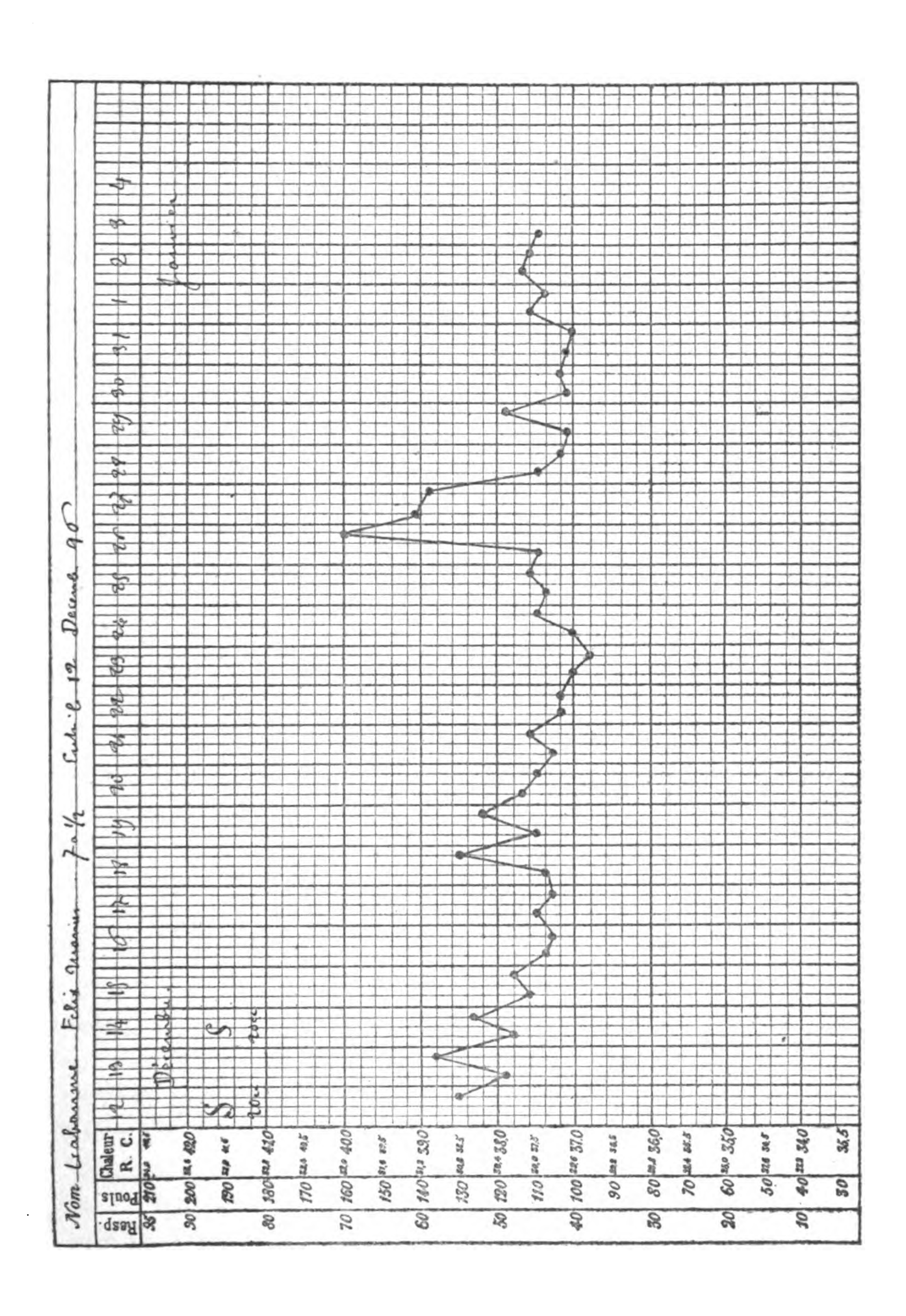
15 *décembre.* — Ponction de la veine médiane céphalique avec une seringue stérilisée; on n'obtient guère que 1 cc. de sang qu'on place dans un tube stérilisé pour la coagulation.

17 *décembre.* — On obtient quelques gouttes de sérum, dont on essaye le pouvoir agglutinant.

1° *Action sur culture développée.* — A un demi-centimètre cube de culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER, âgée de 24 heures, on ajoute II gouttes de ce sérum. Un autre tube sert de témoin.

2° *Action sur le développement.* — A 1 cc. de bouillon ordinaire, on ajoute III gouttes de sérum, puis on le place à l'étuve pour éprouver la stérilité. Un autre tube du même bouillon sert de témoin.





18 *décembre.* — 1° *Action sur culture développée.* — La culture en bouillon de bacilles de LÖFFLER soumise hier à l'action du sérum antidiphtérique présente au bout de 24 heures un aspect assez nettement différent de la culture témoin. Alors que celle-ci est restée uniformément trouble avec un léger dépôt, la première est notablement éclaircie sans être toutefois devenue limpide et l'on constate la formation de petits grumeaux en suspension dans le liquide, en partie adhérents aux parois, en partie déposés au fond du tube.

En somme, réaction macroscopique probable, quoique peu nette.

2° *Action sur développement* — On ensemence le bouillon additionné hier de sérum et le tube témoin avec I goutte de culture en bouillon de bacille de LÖFFLER. Puis on porte à l'étuve à 37°.

19 *décembre.* — 1° *Action sur culture développée.* — Au bout de 48 heures les tubes de la première série, culture faite, présentent le même aspect qu'hier.

2° *Action sur développement.* — Quant au bouillon additionné de sérum et ensemencé hier, son aspect est caractéristique, limpidité parfaite du bouillon, avec dépôt grumuleux au fond du tube et voile à la surface, alors que le bouillon témoin présente un trouble épais et uniforme.

Réaction agglutinante très nette sur bacille à l'état naissant.

Donc le lendemain d'une injection de sérum antidiphtérique, le sérum du malade est doué de la propriété agglutinante, surtout marquée lorsqu'il agit sur le bacille naissant.

12 *janvier.* — Nouvelle ponction et prise de sang à la médiane céphalique, 29 jours après la dernière injection de sérum.

17 *janvier.* — On additionne 1 cc. de bouillon de IV gouttes du sérum obtenu, et on l'éprouve à l'étuve avec un tube témoin.

19 *janvier.* — On ensemence les deux bouillons restés stériles avec des bacilles de LÖFFLER, et on les reporte à l'étuve à 37°.

20 *janvier.* — La culture s'est faite aussi abondamment dans les deux tubes et avec les mêmes caractères.

La réaction agglutinante sur le bacille à l'état naissant ne persiste plus un mois après l'injection de sérum antidiphtérique.

Ces deux observations démontrent, avec la plus grande évidence, que les injections de sérum antidiphtérique communiquent au sérum des sujets injectés la propriété agglutinante. Mais cette propriété n'a qu'une durée éphémère; en effet, si on essaye le sérum des individus traités, un mois (Obs. IV) et même quinze jours (Obs. I) après les injections, on ne constate plus la moindre trace de propriété agglutinante. Ce fait paraît en corrélation absolue avec le peu de persistance de l'état d'immunité conféré à l'organisme par les injections préventives de sérum antidiphtérique. Ne sait-on pas en effet que ces injections doivent être répétées tous les quinze jours ou toutes les trois semaines chez les

enfants exposés d'une façon permanente à la contagion, vivant dans un milieu épidémique, si l'on veut éviter d'une manière réellement efficace l'éclosion de la diphtérie parmi eux.

L'ensemble des résultats obtenus dans les expériences et observations rapportées dans ce chapitre, rapprochés de ceux fournis par les expériences du chapitre I, permet des déductions assez nettes. La présence de la propriété agglutinante dans le sérum des chevaux immunisés contre la diphtérie, son existence dans le sérum des sujets humains ou animaux traités ou immunisés par les injections de sérum antidiphtérique, surtout si on les rapproche de son absence dans le sérum des malades atteints de diphtérie ou des animaux mourant infectés ou intoxiqués par le bacille de Löffler ou ses toxines, nous paraissent bien démontrer qu'il ne s'agit pas, du moins dans le cas particulier qui nous occupe, d'une réaction d'infection ou d'intoxication à proprement parler, mais bien d'une réaction traduisant une tendance de l'organisme à se défendre, et à un degré plus avancé traduisant son état d'immunité. Cette hypothèse émise précédemment par nous semble ainsi vérifiée par les faits.

Quelle est l'origine de la substance agglutinante existant ainsi dans le sérum des sujets traités? Est-elle le fait d'une sécrétion réactionnelle de l'organisme ou simplement le résultat de la dilution de la substance contenue dans le sérum antidiphtérique injecté? Des expériences en cours nous renseigneront bientôt à ce sujet. Nous devons d'ailleurs reconnaître que dans les cas rapportés, les doses de sérum injectées ont été considérables, car on peut évaluer, pour le cobaye à 0,5 cc. environ par kilogramme, la quantité de sérum qu'il a reçue ; or, c'est là une dose énorme comparativement à celle susceptible de produire l'immunité (0,02 cc. par kilogramme d'animal) avec le sérum employé. Y aurait-il dans le sérum d'un animal immunisé dans ces conditions présence de la réaction agglutinante; c'est-à-dire y aurait-il parallélisme absolu entre cette réaction et l'état d'immunité? C'est un point encore à éclaircir. Quoi qu'il en soit, un fait reste certain et remarquable, c'est qu'aux doses thérapeutiques employées dans le traitement de la diphtérie, le sérum antidiphtérique communique au sérum des malades la propriété de produire l'agglutination et, par suite, toutes les conséquences de ce phénomène dont nous allons étudier toute l'importance dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III.

Action bactéricide du sérum antidiphtérique. Atténuation des bacilles de Löffler agglutinés.

Dans divers travaux antérieurs nous avons établi le pouvoir bactéricide que le sérum de cheval immunisé au moyen d'injections de toxine diphtérique possède à l'égard du bacille de LÖFFLER, pouvoir bactéricide qui se traduit par l'atténuation puis par la disparition de la virulence et de la végétabilité de cet agent pathogène, lorsqu'on utilise ce sérum comme milieu de culture (1). Nous avons alors cherché à tirer de ces faits observés par nous des conclusions ayant pour but de déterminer le mode d'action possible du sérum antidiphtérique dans le traitement de la diphtérie ou dans l'immunisation contre cette affection. Aujourd'hui, nous apportons une nouvelle contribution à cette étude, avec la recherche des modifications éprouvées dans leur virulence par les bacilles agglutinés au cours des diverses expériences rapportées dans les chapitres précédents. En effet, nous avons vu que le sérum des sujets traités par le sérum antidiphtérique devient agglutinant; si, d'autre part, l'agglutination des bacilles s'accompagnait d'une atténuation dans leur virulence, le rapprochement de ces deux faits permettrait une explication simple et séduisante des actions immunisante et thérapeutique du sérum antidiphtérique. Il était donc d'un haut intérêt de rechercher si l'agglutination s'accompagnait ou non d'une atténuation du bacille de LÖFFLER; c'est à cette étude que ce chapitre sera consacré.

Les rapports du phénomène de l'agglutination et de la virulence des agents pathogènes agglutinés sont loin jusqu'à présent d'être établis d'une façon précise.

Si, comme nous l'avons vu au début de ce travail, dès 1889, CHARRIN et ROGER avaient déjà noté le développement en amas et l'atténuation du bacille pyocyanique cultivé dans le sérum des lapins vaccinés contre l'infection due à ce microbe; si plus récemment, J. COURMONT constatait la tendance du staphylocoque cultivé en sérum de lapin vacciné à s'agglutiner en flocons qui tombent au fond du ballon, phénomène coïncidant avec une activité incontestablement moindre dans la virulence de cet agent, la plupart des auteurs sont loin d'adopter entièrement une telle manière de voir. Les divers savants qui se sont occupés de la réaction agglutinante produite, soit dans le péritoine du cobaye, soit in vitro (PFEIFFER, GRUBER et DURHAM, PFEIFFER et KOLLE,

(1) NICOLAS : *Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique;* Soc. de Biol., 23 novembre 1895. — Thèse de Lyon, novembre, 1895.



etc.), quoiqu'attribuant au phénomène de l'agglutination un rôle des plus importants dans l'action immunisante et thérapeutique du sérum des animaux immunisés, regardent ce phénomène comme le résultat d'une action physique, viscosité, gonflement de l'enveloppe bactérienne amenant l'immobilisation, puis l'agrégation des bacilles en amas. Cette gêne mécanique n'aurait toutefois rien à voir, d'après eux, avec une atténuation de la vitalité des bacilles. Cette affirmation démontrée par les expérimentateurs en ce qui concerne les bacilles de Koch, d'Eberth, d'Escherich, n'est pas encore suffisamment établie par nos recherches sur le bacille de Löffler et le sérum antidiphtérique pour que nous puissions émettre aujourd'hui une opinion ferme à cet égard. Cependant, on peut dire que la végétation est plus influencée dans son aspect que dans son abondance. Nous ne parlons ici, bien entendu, que des modifications possibles de la vitalité du microbe par la réaction agglutinante, c'est-à-dire dans les cas où l'on ne fait agir le sérum qu'en proportions infinitésimales, car nous avons déjà établi, au contraire, que le bacille de Löffler, si on le fait végéter dans du sérum antidiphtérique pur, ne tarde pas à s'atténuer et à périr.

Mais si la végétabilité du bacille paraît peu modifiée par l'agglutination, il n'en est plus de même de sa virulence, qui subit une atteinte considérable, comme nos recherches permettent de s'en rendre facilement compte.

Dans ces expériences, nous avons opéré de la façon suivante : nous prenions trois tubes, comme nous l'avons déjà exposé au chapitre I, deux contenant 2 cc. de culture en bouillon du bacille de Löffler, le troisième 2 cc. de bouillon ordinaire. Un des tubes de culture était additionné de VI gouttes (soit III gouttes par cc. de culture) de sérum de cheval immunisé contre la diphtérie ; le deuxième, comme témoin, recevait VI gouttes de sérum de cheval normal ; enfin, au tube de bouillon on ajoutait également VI gouttes du même sérum antidiphtérique qu'au premier tube de culture, nous en verrons la raison dans un instant.

On ne tarde pas, comme nous l'avons dit précédemment, à voir la culture additionnée de sérum antidiphtérique perdre l'uniformité de son trouble, devenir floconneuse, granuleuse, puis s'éclaircir peu à peu progressivement de haut en bas par suite de la précipitation des grumeaux qui laisse le bouillon absolument limpide. La culture en sérum normal ne présente aucune trace de pareille modification.

Pour nous rendre compte du degré de virulence des bacilles à ce moment, au bout d'un temps variant de 24 heures à trois jours après le début de la réaction, et alors que la précipitation des grumeaux et

l'éclaircissement de la culture étaient parfaits, nous avons inoculé comparativement sous la peau de la cuisse : 1° à un lot de cobayes, I goutte de la culture agglutinée (sérum antidiphtérique) après avoir pris soin d'agiter vigoureusement le récipient de façon à répartir de nouveau uniformément les microorganismes dans le liquide; — 2° à un autre lot de cobayes, I goutte de la culture témoin additionnée de sérum normal.

Mais on aurait pu objecter que la survie des cobayes du premier lot, s'il s'en produisait une, était le fait non d'une atténuation de la virulence du bacille, mais de l'action immunisante de la faible dose de sérum antidiphtérique fatalement injectée avec lui. Pour éviter cette objection, un troisième lot de cobayes inoculés avec I goutte également de la culture témoin recevait en même temps I goutte du troisième tube, contenant 2 cc. de bouillon additionné simplement de VI gouttes de sérum antidiphtérique. Ces cobayes recevaient donc exactement la même dose de sérum antidiphtérique que ceux du premier lot. Dès lors, la part revenant à l'action immunisante du sérum antidiphtérique, absolument identique pour chacun des animaux dans le premier et dans ce dernier lot, peut être éliminée comme facteur de la survie, et les différences observées dans la rapidité de la mort des sujets de ces deux lots seront bien dues exclusivement aux différences de virulence des bacilles inoculés à chacun d'eux, c'est-à-dire aux différences de virulence que présentent les bacilles de Löffler suivant qu'ils ont été agglutinés ou non.

D'après le mode d'inoculation des cobayes de ce troisième lot, ces expériences auraient pu être divisées en deux catégories. Deux fois, nous avons mélangé tout d'abord par parties égales la culture normale avec le bouillon additionné de sérum antidiphtérique, puis inoculé II gouttes du mélange; deux autres fois, nous avons injecté séparément sous la peau des deux cuisses I goutte de culture normale et I goutte de bouillon additionné de sérum antidiphtérique. Dans le premier cas, le sérum encore directement en contact avec le bacille au point d'inoculation, aurait pu avoir sur lui une action plus marquée que dans le second cas où il ne pouvait agir que par l'intermédiaire de l'organisme en expérience. Dans le premier cas, le sérum pouvait encore agir directement sur le microbe par ses propriétés agglutinantes et bactéricides propres, alors que dans le second, il n'agissait plus que par les qualités conférées aux tissus ou humeurs de l'animal inoculé. Il eut été intéressant de saisir une différence entre l'intensité des effets produits dans chacune de ces conditions; mais, en réalité, nos résultats ne permettent aucune

conclusion spéciale à cet égard, nous n'insisterons donc pas davantage actuellement sur ce point.

Nos expériences sont au nombre de quatre; chacune d'elles comprenant trois lots de deux cobayes.

Nous appelons ces trois lots A, B et C et dans chacun de ces lots les inoculations ont été faites de la façon suivante :

Lot A. Inoculation avec cultures soumises à l'action du sérum normal.

Lot B. Inoculation avec cultures soumises à l'action du sérum normal suivie de l'injection d'une dose de sérum antidipthérique égale à celle reçue par le lot suivant.

Lot C. Inoculation avec cultures agglutinées par l'action du sérum antidiphtérique.

Nous donnons l'exposé de ces expériences.

EXPÉRIENCE I.

27 *juillet.* — Avec des cultures en bouillon de bacilles de Löffler, âgées de 4 jours, et sur lesquelles le sérum antidiphtérique et le sérum normal ont agi depuis 3 *jours* à la dose de III gouttes de sérum pour 1 cc. de culture; le premier ayant produit nettement le phénomène de l'agglutination; nous cherchons à déterminer quelles sont les modifications possibles de la virulence des bacilles agglutinés (voir § II, exp. IV).

A cet effet, on agite vivement les tubes de façon à répartir de nouveau le dépôt microbien dans tout le bouillon.

Un troisième tube contenant 2 cc. de bouillon stérile reçoit VI gouttes de sérum antidiphtérique, nous allons voir dans quel but.

Six gros cobayes de 7 à 800 grammes sont divisés en 3 lots :

Lot A. — Deux cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse avec I goutte de culture soumise à l'action du sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes reçoivent dans les mêmes conditions II gouttes d'un mélange à parties égales de culture additionnée de sérum normal et de bouillon additionné de la même quantité de sérum antidiphtérique que la culture agglutinée.

Lot C. — Deux cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse avec I goutte de culture ayant subi la réaction de GRUBER. L'inoculation est faite à 5 heures du soir.

28 *juillet.* — *Lot A.* — Les cobayes de ce lot sont tristes, immobiles, en boule, la cuisse tuméfiée au point d'inoculation.

Lot B. — Ces animaux paraissent assez bien, mais on constate une tuméfaction notable au point d'inoculation.

Lot C. — Les deux cobayes paraissent très bien portants.

29 *juillet.* — *Lot A.* — Les deux cobayes de ce lot sont trouvés morts, déjà rigides ce matin à 7 h. Ils sont morts tous deux en l'espace de 24 à 36 heures.

Lot B. — Un des cobayes de ce lot meurt à 2 heures de l'après-midi, soit en 43 heures.

Lot C. — Les deux animaux paraissent assez bien; pourtant la cuisse inoculée est légèrement tuméfiée.



2 *août*. — *Lot B*. — L'animal survivant de ce lot va très bien.

Lot C. — Un des cobayes de ce lot meurt dans l'après-midi, soit en 6 jours.

Les deux cobayes survivants de cette expérience, un du lot B et un du lot C, sont sacrifiés deux mois plus tard dans un état de santé parfaite.

Nous pouvons résumer cette expérience :

Lot A. Culture additionnée de sérum normal.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 24 à 36 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 43 heures.
2e — Survie.

Lot C. Culture agglutinée par le sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 144 heures (6 jours), survie de 101 heures.
2e — Survie.

La netteté des résultats de cette expérience est bien un peu troublée par la survie d'un cobaye dans chacun des lots B et C, mais nous croyons que l'on peut, sans modifier la signification générale de l'expérience, ne pas tenir compte de ces deux survies, puisqu'il y en a une dans chacun des lots à comparer et ne considérer que les animaux morts. Dès lors, le résultat se précise et l'on constate une survie de 101 heures du lot C sur le lot B, due à l'atténuation du bacille.

EXPÉRIENCE II.

7 *août*. — Nouvel essai d'agglutination par le sérum antidiphtérique. (Voir § II. — Expérience V.)

8 *août*. — Aujourd'hui, 29 heures après le début de l'expérience, la précipitation est complète et l'éclaircissement parfait dans le tube additionné de sérum antidiphtérique. On agite vivement les tubes de façon à répartir uniformément le dépôt. Les deux tubes additionnés de sérum antidiphtérique et de sérum normal ont alors un trouble également accusé.

On prend trois lots de deux cobayes de poids sensiblement égal 400 à 450 gr.

Lot A. — Deux cobayes reçoivent I goutte de culture additionnée de sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes reçoivent II gouttes d'un mélange à parties égales de culture avec sérum normal et de bouillon additionné de sérum antidiphtérique comme pour le lot B de l'expérience I.

Lot C. — Deux cobayes, I goutte de culture ayant présenté la réaction agglutinante.

10 *août*. — *Lot A*. — Les deux cobayes de ce lot sont morts dans la nuit, en 24 à 36 heures.

Lot B. — Un cobaye de ce lot est mort également dans la nuit, en 24 à 36 h. Le deuxième cobaye de ce lot paraît assez malade.

Lot C. — Les deux animaux paraissent très bien.

21 *août.* — *Lot B.* — Mort du deuxième cobaye de ce lot, en 12 jours.

29 *octobre.* — On sacrifie les deux cobayes du lot C, survivants et bien portants, au bout de deux mois et demi.

En résumé :

Lot A. Culture soumise à l'action du sérum normal.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 24 à 36 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 12 jours.

Lot C. Culture agglutinée.
1r — Survie indéfinie.
2e — Survie indéfinie.

Cette expérience avec survie indéfinie des animaux du lot C est des plus démonstratives.

EXPÉRIENCE III.

6 *novembre.* — Essai de la réaction agglutinante. (Voir § II. — Expérience VI.)

7 *novembre.* — Au bout de 24 *heures de contact* (l'agglutination ayant été presque immédiate), les cultures, après vive agitation préalable pour les rendres homogènes, sont inoculées à des cobayes de 500 grammes environ. — L'inoculation est faite à 5 h. du soir.

Lot A. — Deux cobayes, I goutte de culture soumise au sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes, I goutte de culture soumise à l'action du sérum normal plus une goutte de dilution du sérum antidiphtérique, inoculées séparément dans chaque cuisse.

Lot C. — Deux cobayes, I goutte de culture ayant subi l'agglutination.

9 *novembre.* — *Lot A.* — Les deux cobayes sont morts dans la nuit, trouvés rigides le matin à 7 heures. Mort en moins de 38 heures.

Lot B. — Un des cobayes de ce lot meurt à midi, en 43 heures; l'autre est triste, immobile.

Lot C. — Les deux sujets paraissent bien portants.

10 *novembre.* — *Lot B.* — Le deuxième cobaye de ce lot est mort ce matin à 7 heures, soit en 62 heures.

Lot C.. — Un sujet de ce lot est mort aussi le matin à 7 h., en 62 heures.

14 *novembre.* — *Lot C.* — Mort du deuxième cobaye de ce lot, soit en 6-7 jours ou 158 heures.

En résumé :

Lot A. Culture additionnée de sérum normal.
1r — Mort en 38 heures.
2e — Mort en 38 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 43 heures.
2e — Mort en 62 heures.

Lot C. Culture agglutinée.
1r — Mort en 62 heures.
2e — Mort en 158 heures.

Encore dans ce cas, on observe une survie manifeste des animaux du lot C. Deux cobayes, un de chaque lot B et C, sont morts dans le même laps de temps il est vrai, mais entre les deux autres cobayes des mêmes lots, la différence est nettement accusée, avec une survie de 115 heures en faveur du lot C.

Cette expérience est donc bien encore favorable à notre hypothèse.

EXPÉRIENCE IV.

15 *novembre*. — La réaction agglutinante essayée hier ne s'est pas produite d'une façon extrêmement nette, néanmoins nous recherchons si même dans ce cas la virulence du bacille n'a pas été modifiée.

On inocule, comme dans les expériences précédentes, des lots de cobayes sous la peau de la cuisse à 6 h. du soir, soit 24 h. environ après le début de la réaction.

Lot A. — Deux cobayes, 1 goutte de culture soumise à l'action du sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes, 1 goutte de culture soumise à l'action du sérum normal, plus 1 goutte de la dilution du sérum antidiphtérique, inoculées séparément.

Lot C. — Deux cobayes, 1 goutte de culture ayant subi la réaction agglutinante.

17 *novembre*. — *Lot A.* — Un cobaye trouvé mort ce matin à 7 heures, en moins de 37 heures.

L'autre sujet du même lot paraît très mal.

Lot B. — Un des cobayes paraît assez mal. L'autre va bien.

Lot C. — Les deux sujets vont bien.

18 *novembre*. — *Lot A.* — Le deuxième cobaye de ce lot meurt dans la nuit en moins de 60 heures.

Lot B. — Les deux animaux meurent égalcment dans la nuit, en moins de 60 h.

Lot C. — Les deux sujets vont bien.

22 *novembre*. — *Lot C.* — Les deux cobayes vont bien.

3 *décembre*. — *Lot C.* — Mort d'un des cobayes, en 18 jours.

4 *décembre*. — *Lot C.* — Mort du deuxième cobaye de ce lot, en 19 jours.

En résumé :

Lot A. Culture soumise au sérum normal.
1r — Mort en 27 heures.
2e — Mort en 60 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution de sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 60 heures.
2e — Mort en 60 heures.

Lot C. Culture agglutinée.
1r — Mort en 18 jours.
2e — Mort en 19 jours.

Cette expérience est encore tout à fait démonstrative.

Résumons dans un tableau d'ensemble les résultats obtenus, c'est-à-dire l'époque de la mort de chaque animal dans chaque lot et dans chaque expérience, et pour en faciliter la comparaison, notons la durée de la survie des animaux du lot C sur ceux du lot B, la seule réellement intéressante.

EXPÉRIENCES	Lot A. CULTURE SÉRUM NORMAL	Lot B. CULTURE SÉRUM NORMAL, PLUS DILUTION SÉRUM ANTIDIPHTÉRIT.	Lot C. CULTURE AGGLUTINÉE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIT.	Durée de la survie du lot C sur le lot B.
I. **Inoculation 3 jours après la réaction.**	1er mort 36 h. 2e mort 36 h.	1er mort 43 h 2e survie.	1er mort 144 h. 2e survie.	101 heures. ?...
II. **Inoculation 29 h. après la réaction.**	1er mort 24 à 36 h. 2e mort 24 à 36 h.	1er mort 24 à 36 h. 2e mort 12 jours.	1er survie. 2e survie.	Indéfinie. »
III. **Inoculation 24 h. après la réaction.**	1er mort 38 h. 2e mort 38 h.	1er mort 62 h. 2e mort 43 h.	1er mort 62 h. 2e mort 158 h.	Nulle. 115 heures.
IV. **Inoculation 24 h. après la réaction.**	1er mort 37 h. 2e mort 60 h.	1er mort 60 h. 2e mort 60 h.	1er mort 18 jours. 2e mort 19 jours.	16 jours. 17 jours.

Ce tableau est suffisamment explicite par lui-même et démontre bien, sans commentaires, l'existence d'une atténuation manifeste et souvent même très marquée des bacilles de Löffler ayant subi le phénomène de l'agglutination. Il ne s'agit évidemment pas d'une action immunisante

du sérum injecté en même temps que les bacilles, car dans ce cas, la survie des animaux devrait être sensiblement la même dans les lots B et C. Or, nous voyons au contraire qu'il est loin d'en être ainsi et que les animaux du lot C présentent tous, sauf deux exceptions, une survie plus ou moins prolongée, quelquefois indéfinie.

Ces exceptions ne sont du reste pas contradictoires, car il s'agit d'animaux ayant survécu également ou morts dans ce même délai dans les deux lots B et C. — Cette action immunisante du sérum n'est donc pas le facteur unique, ni même le facteur principal de la survie des cobayes du lot C. On ne peut y voir que l'effet d'une atteinte directe portée à la virulence du bacille de LÖFFLER, lorsque sous l'influence de l'addition de quelques gouttes de sérum antidiphtérique, ce microorganisme a subi le phénomène de l'agglutination.

Toutefois, une pareille opinion ne peut être affirmée actuellement; si nos expériences, en effet, nous permettent de considérer comme certaine la concomitance de l'agglutination et de l'atténuation microbienne, rien ne nous autorise à prétendre que c'est précisément parce qu'il a été agglutiné que le bacille s'est atténué. Cette hypothèse est vraisemblable et n'est nullement en contradiction avec l'opinion de MM. WIDAL et SICARD qui veulent voir dans l'agglutination une réaction de la période d'infection; car, ainsi que nous l'avons dit précédemment, dès le début de l'infection doivent se dessiner les procédés mis en jeu par l'organisme pour sa défense; l'agglutination avec atténuation du bacille seraient de ceux-là.

On pourrait s'étonner au premier abord, dans nos expériences, que les animaux du lot B qui reçoivent une certaine dose de sérum antidiphtérique ne résistent pas mieux aux inoculations virulentes, ne soient pas immunisés. Mais il faut tenir compte de ce fait que la dose de sérum injectée est extrêmement faible. En effet, on donne à chaque cobaye une goutte de seringue de PRAVAZ, soit 1/20 cc. d'une dilution de trois gouttes de sérum pour un centimètre cube de bouillon. Chaque goutte de la pipette utilisée ne représentant guère que 1/50 à 1/60 de centimètre cube, la dilution du sérum est faite environ au vingtième. C'est donc 1/20 cc. d'une dilution au vingtième soit 1/400 cc. de sérum qu'on injecte à chaque cobaye du poids de 5 à 600 grammes, c'est-à-dire que chaque animal ne reçoit guère que 1/200000 de son poids de sérum. Or, on sait que les sérums les plus actifs immunisent au plus 100000 fois leur poids de cobaye, de là nos résultats. D'ailleurs, même à cette dose infinitésimale le sérum n'est pas absolument sans action, puisque nous voyons à peu près tous les animaux du lot B présenter

une survie assez marquée sur ceux du lot A inoculés avec la même quantité de culture virulente, mais qui ne reçoivent point de sérum immunisant.

CHAPITRE IV.

CONCLUSIONS.

Des expériences et des faits rapportés dans notre travail, on peut, croyons-nous, tirer des conclusions précises. Nous les formulerons ainsi :

1° Le sérum antidiphtérique produit d'une façon extrêmement nette le phénomène de l'agglutination, lorsqu'on le fait agir sur des cultures en bouillon de bacilles de Löffler déjà développés et surtout en voie de développement.

2° Le sérum de cheval normal essayé comparativement ne produit aucun phénomène semblable, pas plus que le sérum de cheval immunisé contre le streptocoque. La réaction a donc un certain caractère de spécificité.

3° Le sérum antidiphtérique n'a, dans ces conditions, aucun effet sur les cultures du bacille d'Eberth et du bacille pyocyanique, mais peut-être une très légère action sur les cultures du bacille coli. Cette dernière pourrait être due, selon l'hypothèse de M. Rodet, à un certain degré d'immunisation de tous les animaux contre cet agent, qu'ils portent normalement en eux, et ne serait pas une objection à la spécificité de la réaction.

4° Le sérum des animaux infectés avec le bacille, ou tués rapidement par des injections de toxines, pas plus que celui des malades atteints de diphtérie, même aux approches de la mort, ne présente la moindre trace de propriété agglutinante. On ne peut donc pas regarder cette dernière comme une réaction pure d'infection ou d'intoxication. Il en résulte, en outre, qu'il ne faut pas compter sur la possibilité d'un sérodiagnostic de la diphtérie, du moins par les procédés actuels.

5° La propriété agglutinante apparaît dans le sérum des malades traités, ou des animaux immunisés avec de fortes doses de sérum (0.5 cc. par kilogramme environ), dès le lendemain des injections de sérum antidiphtérique, mais elle disparaît rapidement, car on ne la retrouve plus un mois et même quinze jours après les injections.

6° La production de la réaction agglutinante par l'addition de sérum antidiphtérique en très faible quantité à des cultures de bacilles de Löffler s'accompagne d'une atténuation incontestable de la virulence de cet agent pathogène.

7° Nous ne saurions actuellement déterminer la part qui revient au phénomène de l'agglutination dans cette atténuation. Peut-être ne faut-il voir dans les faits signalés que le résultat de deux actions simultanées du sérum, action agglutinante et action bactéricide, mais sans qu'il y ait nécessairement entre elles relation de cause à effet, relation vraisemblable cependant.

8° Tous ces faits constituent un nouvel appoint à la démonstration de la théorie de l'action atténuante ou bactéricide des sérums des sujets immunisés à l'égard des agents pathogènes contre lesquels on les a vaccinés, et d'une intervention de ce pouvoir bactéricide dans la production de l'immunité passive et par suite dans l'action pharmacodynamique de certains sérums thérapeutiques ou immunisants, le sérum antidiphtérique dans le cas particulier

Lyon, le 10 *mars* 1897.

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Contribution à l'étude des intoxications alimentaires.

Recherches sur des accidents à caractères botuliniques provoqués par du jambon (1),

PAR

E. VAN ERMENGEM.

TROISIÈME PARTIE.

Étude bactériologique des jambons d'Ellezelles et des organes d'une des victimes des accidents.

Pour nos recherches bactériologiques, nous avions à notre disposition un restant des deux jambons : l'un, consommé impunément jusqu'à la date du 26 décembre, et l'autre qui a donné lieu aux accidents;

Deux échantillons d'urines émises le 26 décembre et provenant de deux malades gravement atteints, les nommés P. A. et L. E.

Les organes d'un sujet, H. L., autopsié le 22 décembre;

Enfin, les cadavres de nombreux animaux : chats, lapins, cobayes, singes, etc. inoculés soit avec le suc des organes humains, soit avec un macéré du jambon suspect.

(1) Suite. — Voir p. 350, fasc III et IV, tome III.

I. Analyse bactériologique du jambon suspect.

1. CULTURES AÉROBIES. — Des fragments du volume d'un gros pois ont été prélevés avec les précautions usuelles, dans la couche de graisse et dans les masses musculaires en prenant soin d'éviter toute contamination par des microbes répandus sur les surfaces extérieures. Après avoir passé un couteau rougi à la flamme sur une partie exposée à l'air et y avoir fait une incision profonde avec un nouveau couteau flambé, on prend un petit morceau de tissu qui est ensuite écrasé avec 5 cc. de bouillon stérile dans un mortier flambé. Avec une aiguille à boucle on fait ensuite les dilutions d'usage.

A. *Lard.* — *Gélatine à* 10 o/o. — 3 anses de la dilution originale successivement diluées dans quatre tubes.

Plaque I. Après 4 jours : une soixantaine de colonies.

α. Une vingtaine de colonies nacrées, étalées, aspect *Bacillus coli.* Une trentaine : opaques, un peu proéminentes. Ces organismes coagulent le lait, donnent de l'indol, des gaz dans l'agar glycosé, etc.

β. Une grande colonie rapidement liquéfiante, d'un centim. de diamètre, formée par un petit bacterium : *Bacillus proteus.*

γ. Deux colonies liquéfiantes irrégulières : petit bacterium.

δ. Six colonies circulaires, blanc laiteux, opaques, contenant des microcoques disposés souvent en tétrade ou en sarcine.

ε. Trois colonies jaune chamois, formées par un micrococcus en tétrade comme les précédentes.

Les plaques II, III et IV contiennent des colonies de même aspect en nombre décroissant.

B. *Muscle.* — *Gélatine à* 10 o/o. — Mêmes dilutions.

Plaque I. — α. 13 Colonies opaques, blanches : microcoques en tétrade.
β. 3 Colonies grisâtres : petit bacterium.

Pas de colonies d'aspect *Bacillus coli.* — Pl. II à IV, mêmes colonies que Pl. I.

C. *Graisse.* — *Agar à* 1,5 o/o. — Grande prédominance de la tétrade-sarcine, donnant des taches épaisses, blanc laiteux, virant au jaune orangé après quelque temps.

D. *Muscle.* — *Agar à* 1,5 o/o. — Même résultat.

E. *Macéré.* — *Gélatine à* 10 o/o. — Nous avons également isolé les espèces aérobies du macéré qui a servi à la plupart des expériences sur les animaux. Ce liquide, qui devait tenir en suspension les organismes contenus dans d'assez grandes masses de jambon, semble devoir mieux se prêter que des parcelles de muscle ou de graisse, prises au hasard, à donner une idée exacte de la flore bactérienne de ce produit.

Les plaques de gélatine ou d'agar n'ont pas montré de colonies d'autres microbes, à part de nombreux bacilles fluorescents. La tétrade s'y est retrouvée assez abondante dans tous les essais.

Ces essais ont été répétés plusieurs fois avec des macérés préparés à diverses dates et des fragments de tissus pris en des points variés, tantôt dans la profondeur, tantôt vers la surface ou près de l'os.



Le nombre d'organismes ainsi isolés est resté peu considérable et toujours on n'a obtenu que des colonies d'aspect banal. Le microcoque blanc, qu'on pourrait être tenté d'identifier avec le *Micrococcus tetragenus*, est la seule espèce constante. Il en diffère, cependant, comme on le verra plus loin, par son pouvoir pathogène à peu près nul et par une action légèrement liquéfiante qu'il exerce parfois sur la gélatine.

2. Cultures anaérobies. — Pour ces essais, nous avons en recours au procédé de Botkin, en prenant soin de faire passer l'hydrogène, produit à flots au moyen de l'excellent appareil de M. L. De Koninck (1), pendant 3 heures au moins sous la cloche. En outre, un grand cristallisoir contenant un mélange d'acide pyrogallique et de potasse caustique a été placé au fond. L'alcali a été généralement ajouté après qu'un courant de gaz indifférent avait été établi depuis près d'une heure. Pour introduire la solution de potasse dans le cristallisoir nous nous servons d'un tube recourbé, maintenu en place sous le rebord de la cloche et disposé de manière à fournir une obturation hydraulique, une sorte de siphon, après que le liquide y a été versé. Enfin, nos milieux de culture ont été soumis à l'ébullition avant d'être coulés sur plaques, puis brusquement refroidis.

Les dilutions ont été effectuées comme pour les cultures aérobies, et les milieux coulés en couche d'un demi-centimètre d'épaisseur dans des boîtes de Petri.

Macéré. — Gélatine à 2 o/o de glycose. — Après 6 à 8 jours de culture entre 18° et 20°, nombreuses colonies, toutes profondes, liquéfiantes appartenant à trois types différents.

Plaque I. 360 colonies.

α. Prédominantes, diamètre 1-2 mm., circulaires, opaques, de coloration blanc sale. Sous le microscope, à un grossissement de 60 diam., colonies assez transparentes, un peu brunâtres, à grosses granulations lentement mobiles. Près des bords surtout on constate un mouvement de translation continu, paraissant se faire toujours dans le même sens, comme un courant. Bords un peu crénelés, parfois une zone plus foncée entoure un noyau clair. (Voir : *Phot.* 1, *Pl. III*).

Ces colonies sont formées par de grands bacilles, quelquefois un peu incurvés, à extrémités mousses, arrondies, présentant une tendance à se renfler en massue, en poire ou en clostridium. Dimensions moyennes : 1 μ épaisseur, 4-6 μ longueur. Mobilité faible. Se colorant par le Gram.

β. Colonies rares, une quinzaine, disposées sous la couche de gélatine. Étalées, minces, finement granuleuses, ayant 2-4 mm. d'étendue, à bords découpés profondément en étoile, cocarde. (Voir : *Phot. 2 et 3, Pl. III*).

A l'examen microscopique, mêmes formes.

(1) *Nouvel appareil pour la préparation de l'acide sulfhydrique*, etc. — Revue universelle des mines, tome XXIV, p. 73, 1893.



γ. Colonies au nombre de 4 à 5. Grosses bulles ayant au centre une petite masse granuleuse, très semblable aux colonies α.

Mêmes organismes au point de vue morphologique.

δ. Assez nombreuses colonies très petites, visibles seulement sous le microscope, exactement circulaires, à contours bien nets, foncées, noirâtres, formées par de gros grains.

Elles sont produites par un microcoque-tétrade. Repiquées et étudiées en culture pure, elles ont été trouvées identiques au microbe à colonies blanc laiteux, trouvé constamment sur les plaques aérobies.

TABLEAU XV.

Colonies du bacille anaérobie abondantes : +++
» » » rares : +
» » » absentes : —

Chair musculaire	9 janvier +	14 janvier —	17 janvier +++	29 janvier —	27 juin ++	8 déc. ++
Lard	+	—	—	+	—	
Moelle osseuse	9 janvier —	14 janvier —	17 janvier —	29 janvier —	27 juin —	
Macéré	9 janvier +++	23 janvier +++	29 janvier +++	12 mars ++		
Macéré à 60°	23 janvier +++	29 janvier +++	27 juin +++	4 août ++		
Macéré à 70°	23 janvier ++	29 janvier ++	27 juin ++	4 août +++		8 déc. +++
Macéré phéniqué à 0.5 %	23 janvier +++	29 janvier +++	27 juin +++			
Macéré avec chloroforme	23 janvier ++	29 janvier ++	27 juin ++			
Viande de porc sous graisse	6 février +++		21 juin +++			
Viande de porc avec H	6 février +++		21 juin +++			

Après cette première tentative d'isolement des espèces anaérobies, nous avons fait de nombreux essais du même genre avec d'autres macérés fraîchement préparés ou soumis à l'action de températures variées, 58°, 70°, de macérés additionnés d'acide phénique, de chloroforme. Nous avons également mis en culture des fragments de chair musculaire pris en divers points et de lard. Enfin, des plaques ont été préparées avec de la viande de porc stérilisée et inoculée avec du jambon, du macéré. Nous avons varié la composition des milieux, substitué le formiate de soude au glycose, etc. Les résultats de ces cultures sont résumés dans le tableau d'ensemble XV ci-dessus.

Quelle qu'ait été la composition de ces milieux et la matière ensemencée, toujours nous avons obtenu sur les plaques, en nombre plus ou moins considérable, des colonies du type α, *à grosses granulations mobiles, liquéfiant la gélatine et composées de bacilles de grande taille, à extrémités mousses et à tendance à la formation de clostridiums.*

A côté de cette forme de colonies manifestement prédominantes, nous avons rencontré, d'après l'âge de la culture, d'autres formes étalées, en cocarde, parfois bizarrement ramifiées, des masses granuleuses au centre de bulles plus ou moins volumineuses, etc. Ces colonies ne constituent qu'un état de développement plus avancé des premières, car on les observe également sur des plaques ensemencées avec des cultures de l'organisme fourni par la colonie α.

Enfin, les petites colonies à développement très lent, dues au microcoque en tétrade, ont rarement fait defaut. De temps en temps, des colonies brunes, finement granuleuses, souvent superficielles et étalées, formées par un petit bacterium, ont été rencontrées dans des plaques faites avec le macéré. Après culture sur divers milieux, elles ont été reconnues identiques à celles du *B. coli.*

3. NOMBRE ET RÉPARTITION DES MICROBES ANAÉROBIES ET AÉROBIES. — Nous avons essayé de faire une dénombrement plus ou moins approximatif des microbes contenus dans une quantité donnée de jambon ou de macéré.

Un petit fragment de graisse, pesant exactement 0,10 gr., a été broyé dans 5 cc. de bouillon et a servi à des ensemencements de plaques anaérobies. Il a donné 50 colonies du type α par cc., soit pour toute la masse 250 colonies.

On a procédé de même pour un morceau de muscle du poids de 0,122 gr. La culture a donné 1100 colonies par cc., soit environ 49,000 colonies pour 0,10 gr. de tissu musculaire. La chair musculaire peut donc renfermer un nombre beaucoup plus considérable de bacilles anaérobies que le lard, jusque deux mille fois plus.

La numération des colonies de cette même espèce, fournies par les macérés, indique une richesse bien plus grande en microbes anaérobies de forme bacillaire. On peut évaluer leur nombre à 1 à 3.000.000 par cc. en moyenne. Les mêmes macérés ont donné 5000 à 1000 colonies aérobies par cc. Le rapport entre les espèces anaérobies et aérobies est donc comme 2000 — 1000 : 1.

Enfin, dans deux essais sur six, les cultures instituées avec une parcelle de *chair musculaire* sont restées complètement stériles ou n'ont fourni que des colonies de la tétrade.

2 *août.* — *Lot B.* — L'animal survivant de ce lot va très bien.

Lot C. — Un des cobayes de ce lot meurt dans l'après-midi, soit en 6 jours.

Les deux cobayes survivants de cette expérience, un du lot B et un du lot C, sont sacrifiés deux mois plus tard dans un état de santé parfaite.

Nous pouvons résumer cette expérience :

Lot A. Culture additionnée de sérum normal.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 24 à 36 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 43 heures.
2e — Survie.

Lot C. Culture agglutinée par le sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 144 heures (6 jours), survie de 101 heures.
2e — Survie.

La netteté des résultats de cette expérience est bien un peu troublée par la survie d'un cobaye dans chacun des lots B et C, mais nous croyons que l'on peut, sans modifier la signification générale de l'expérience, ne pas tenir compte de ces deux survies, puisqu'il y en a une dans chacun des lots à comparer et ne considérer que les animaux morts. Dès lors, le résultat se précise et l'on constate une survie de 101 heures du lot C sur le lot B, due à l'atténuation du bacille.

EXPÉRIENCE II.

7 *août.* — Nouvel essai d'agglutination par le sérum antidiphtérique. (Voir § II. — Expérience V.)

8 *août.* — Aujourd'hui, 29 heures après le début de l'expérience, la précipitation est complète et l'éclaircissement parfait dans le tube additionné de sérum antidiphtérique. On agite vivement les tubes de façon à répartir uniformément le dépôt. Les deux tubes additionnés de sérum antidiphtérique et de sérum normal ont alors un trouble également accusé.

On prend trois lots de deux cobayes de poids sensiblement égal 400 à 450 gr.

Lot A. — Deux cobayes reçoivent I goutte de culture additionnée de sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes reçoivent II gouttes d'un mélange à parties égales de culture avec sérum normal et de bouillon additionné de sérum antidiphtérique comme pour le lot B de l'expérience I.

Lot C. — Deux cobayes, I goutte de culture ayant présenté la réaction agglutinante.

10 *août.* — *Lot A.* — Les deux cobayes de ce lot sont morts dans la nuit, en 24 à 36 heures.

Lot B. — Un cobaye de ce lot est mort également dans la nuit, en 24 à 36 h. Le deuxième cobaye de ce lot paraît assez malade.

Lot C. — Les deux animaux paraissent très bien.

21 *août.* — *Lot B.* — Mort du deuxième cobaye de ce lot, en 12 jours.

29 *octobre.* — On sacrifie les deux cobayes du lot C, survivants et bien portants, au bout de deux mois et demi.

En résumé :

Lot A. Culture soumise à l'action du sérum normal.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 24 à 36 heures.

Lot B. Culture sérum normal, plus dilution sérum antidiphtérique.
1r — Mort en 24 à 36 heures.
2e — Mort en 12 jours.

Lot C. Culture agglutinée.
1r — Survie indéfinie.
2e — Survie indéfinie.

Cette expérience avec survie indéfinie des animaux du lot C est des plus démonstratives.

EXPÉRIENCE III.

6 *novembre.* — Essai de la réaction agglutinante. (Voir § II. — Expérience VI.)

7 *novembre.* — Au bout de 24 *heures de contact* (l'agglutination ayant été presque immédiate), les cultures, après vive agitation préalable pour les rendres homogènes, sont inoculées à des cobayes de 500 grammes environ. — L'inoculation est faite à 5 h. du soir.

Lot A. — Deux cobayes, 1 goutte de culture soumise au sérum normal.

Lot B. — Deux cobayes, 1 goutte de culture soumise à l'action du sérum normal plus une goutte de dilution du sérum antidiphtérique, inoculées séparément dans chaque cuisse.

Lot C. — Deux cobayes, 1 goutte de culture ayant subi l'agglutination.

9 *novembre.* — *Lot A.* — Les deux cobayes sont morts dans la nuit, trouvés rigides le matin à 7 heures. Mort en moins de 38 heures.

Lot B. — Un des cobayes de ce lot meurt à midi, en 43 heures; l'autre est triste, immobile.

Lot C. — Les deux sujets paraissent bien portants.

10 *novembre.* — *Lot B.* — Le deuxième cobaye de ce lot est mort ce matin à 7 heures, soit en 62 heures.

Lot C.. — Un sujet de ce lot est mort aussi le matin à 7 h., en 62 heures.

14 *novembre.* — *Lot C.* — Mort du deuxième cobaye de ce lot, soit en 6-7 jours ou 158 heures.



Trois essais de cultures des microorganismes anaérobies, préparées avec de la *graisse*, n'ont pas non plus donné de résultat. Deux fois on est parvenu à isoler du lard le bacille α. Toujours, il était en nombre très restreint (30 à 40 colonies) relativement à son abondance dans certaines parties du tissu musculaire.

Enfin, la *moelle de l'os* du jambon suspect, inoculée en grande quantité dans des cultures anaérobies et aérobies, s'est toujours montrée exempte de microbes.

4. Présence des bacilles anaérobies dans le jambon et le macéré a l'état de spores. — L'examen microscopique des coupes du jambon a montré que de nombreuses spores existaient dans les espaces intermusculaires où elles formaient des amas plus ou moins étendus (1). Il n'est pas douteux que ces formes microscopiques aient donné naissance aux colonies nombreuses du bacille anaérobie sur les plaques.

Non seulement cette espèce sporulée est la seule qui y prédominait, mais bien des faits démontrent qu'elle a été obtenue si abondante dans les cultures, grâce à la forme résistante sous laquelle elle se présentait dans le jambon. En effet, c'est l'unique espèce qui se soit développée sur les plaques ensemencées avec le macéré chauffé à 70° ou additionné de chloroforme. Sa présence dans un macéré contenant 0,5 o/o d'acide phénique, douze mois après sa préparation, et dans le jambon lui-même à cette époque, comme le prouvent des cultures faites au mois de décembre dernier, ne se comprend bien qu'à la condition que le bacille anaérobie doive sa longue persistance à son état de spores durables.

En résumé, les analyses bactériologiques du jambon suspect établissent :

1° Le jambon est envahi par des bacilles anaérobies de grande taille appartenant à une seule espèce et qui y existent sous la forme sporulée.

2° Ces microbes sont répartis très inégalement dans la masse, au point de faire complètement défaut en certains points. Ils sont toujours rares dans la partie adipeuse et manquent dans le tissu médullaire.

3°. A côté de ces bacilles, qui prédominent manifestement par leur grand nombre, il s'y trouve un anaérobe facultatif, un micrococque souvent disposé en tétrade ou en sarcine.

4° Les aérobies proprement dits sont rares dans le jambon et appartiennent à des espèces banales. La présence de *B. coli*, *proteus*, *B. fluorescents* étant évidemment accidentelle, les deux espèces anaérobies sont donc seules à étudier ultérieurement et doivent être considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme suspectes.

---

(1) Voir : *Examen microscopique du jambon*, page 224, 1re partie.

II. Analyse bactériologique du jambon décomposé.

Bien que l'ingestion de cette viande n'ait donné lieu à aucun accident chez l'homme et qu'elle ait été presque sans action sur les animaux, il était indiqué de la soumettre à l'analyse. En comparant les résultats de cette analyse avec ceux fournis par le jambon suspect, nous pouvions écarter à priori, comme indifférentes aux processus morbides, les espèces microbiennes communes aux deux jambons.

Des cultures aérobies et anaérobies ont été instituées dans les mêmes conditions que celles qui ont présidé à l'analyse du premier jambon.

1. *Cultures aérobies* — *a*. Muscle, partie d'aspect sain, de coloration normale. — Les quatre plaques sont restées stériles.

b. Muscle, tache rougeâtre — Les plaques n'ont donné que trois colonies vulgaires, superficielles.

c. Muscle, chair décolorée, ramollie. — Énormement de colonies rapidement liquéfiantes, à odeur repoussante, dues à un bacterium : *B. proteus*.

d. Muscle près de l'os, chair rougeâtre, collante, décomposée. — Même résultat.

e. Graisse, prise au milieu de la couenne, d'aspect normal. — Les plaques sont restées stériles, excepté la deuxième, qui contient quelques colonies d'espèces banales de l'air probablement.

2. *Cultures anaérobies*. — Les parties saines, graisse et muscle, n'ont pas donné de colonies. — Celles qui étaient manifestement décomposées ont fourni des colonies blanc laiteux, dues au microcoque en tétrade du jambon suspect et à de nombreux *B. coli*.

On peut conclure avec certitude de ces analyses que *le jambon qui s'est montré inoffensif ne contient pas le bacille anaérobie si abondant dans l'autre*. Dans les régions atteintes par la décomposition on retrouve d'innombrables organismes de putréfaction aérobie, des *Proteus* et des *B. coli* vulgaires. *Les parties saines d'aspect et de coloration de ce jambon sont entièrement exemptes de microbes, tandis que dans le jambon suspect la chair rosée et en apparence normale est, au contraire, envahie çà et là par des bactéries anaérobies très nombreuses.*

III. Analyse bactériologique des urines de deux malades

Quoique ces urines ne fussent pas pathologiques ou, tout au moins, par l'absence d'albumine, d'éléments histologiques anormaux de cylindres, etc. ne parussent pas donner à croire qu'il existait des lésions du filtre rénal, il était néanmoins utile de rechercher les microbes qu'elles pouvaient renfermer.



A. Les cultures aérobies des urines de L., malade fréquemment soumis au cathétérisme, contenaient :

a. Un infinité de petites colonies jaunâtres, orangées, liquéfiantes, dues au staphylocoque doré.

b. Une dizaine de colonies non liquéfiantes produites par du *B. coli.*

c. Six colonies, blanc opaque, dues à une sarcine liquéfiant lentement la gélatine.

d. Deux colonies fluorescentes, liquéfiantes.

B. Les urines de P., émises spontanément, ont fourni d'innombrables colonies de *Proteus.*

C. Deux essais de culture anaérobie des urines de P. ont montré des colonies de staphylocoques; celles de L. du *B. coli* et quelques colonies rapidement liquéfiantes.

Les échantillons d'urines, provenant de deux malades d'Ellezelles gravement atteints, ne contenaient donc pas le bacille anaérobie qui abondait dans le jambon suspect et que renfermaient également, comme on le verra plus loin, certains organes d'un autre malade décédé le 19 décembre.

IV. Analyse bactériologique des organes de L. H.

Le foie, la rate et les reins ont été soumis à des essais de culture aérobie. Les plaques n'ont fourni que des colonies très nombreuses de *B. coli* typique et de rares colonies de sarcine blanche liquéfiante et non liquéfiante.

Les cultures anaérobies ont été instituées tardivement, une douzaine de jours après le décès.

Le *foie* ne contenait que des espèces vulgaires : *B. coli* et sarcine. La *rate*, au contraire, a donné sur les plaques anaérobies, à côté de nombreuses colonies de ces mêmes microbes, *une quarantaine de colonies granuleuses, assez transparentes, à gros grains mobiles, les unes arrondies, circulaires et absolument semblables à celles du type α, isolé du jambon suspect, les autres avec prolongements en doigts de gant.* (Voir : *Phot.* 1 et 2, *Pl. III.*)

Ces diverses colonies étaient formées par un grand bacille identique à celui qui abondait dans le jambon d'après les caractères de ses cultures et leur action sur les animaux, comme on le verra par la suite.

Il y avait, en outre, sur les plaques trois à quatre colonies d'aspect mamelonné, mûriforme, contenant des microbes ayant la même taille et la même tendance à l'aspect clostridium.

Les plaques anaérobies et aérobies, ensemencées avec du tissu du *rein*, n'ont présenté que du *B. coli.*

Dans celles préparées avec un produit de raclage de la surface de l'*estomac* et du gros *intestin*, il y avait de nombreuses colonies d'aspect *Coli* et une dizaine de colonies suspectes, mûriformes.

L'examen bactériologique des organes, malgré le retard que nous y avons apporté, a abouti à un résultat très important : *de la rate et du contenu de l'estomac et de l'intestin nous avons isolé le même bacille anaérobie que contenait le jambon suspect.*

Il existait probablement dans les organes et dans le tube digestif sous forme de spores et en nombre bien restreint. L'examen des coupes de la rate n'a pas permis d'y constater la présence de spores et de gros bacilles du genre de ceux qui formaient les colonies du type α.

V. Analyse bactériologique des organes, des humeurs, etc. pris sur les cadavres des animaux inoculés.

A côté de la mise en culture directe des microbes contenus dans les jambons et dans les organes humains, nous avions naturellement le plus grand intérêt à recourir à leur *culture indirecte*, c'est-à-dire à chercher à obtenir dans l'économie des animaux une multiplication des espèces pathogènes, que les matériaux, dont nous disposions, pouvaient renfermer, et à les isoler ensuite par des procédés de culture appropriés.

Des essais de culture aérobie et anaérobie ont été institués à cet effet avec les organes, le sang, les exsudats de nombreux animaux inoculés avec le macéré, les organes de H. L. etc. — Nous croyons inutile de donner en détail les résultats de ces cultures. Nous nous bornons à renvoyer au tableau d'ensemble XVII et à résumer les conclusions auxquelles nous sommes arrivé.

1. Animaux inoculés avec les organes humains. — Comme le montre le tableau XVI, deux souris et deux rats blancs sont morts rapidement après avoir ingéré des fragments de foie et de rate du sujet L. H. Des cultures aérobies ont été faites avec le suc du foie, de la rate et avec du sang de ces animaux. Un certain nombre de plaques aérobies ont présenté quelques colonies blanchâtres formées par un petit microcoque ressemblant à l'espèce isolée du jambon et retrouvée également dans les organes humains. Toutes contenaient d'innombrables colonies de *B. coli.*

L'inoculation sous-cutanée des mêmes organes humains à des souris et à des rats a provoqué leur mort en 24 heures environ. Les cultures aérobies ont donné les mêmes résultats.

Deux cobayes, inoculés sous la peau avec 0,5 cc. d'une émulsion obtenue en broyant un fragment de foie et de rate dans 5 cc. de bouillon, ont succombé également en deux à trois jours Ils n'ont présenté aucun symptôme bien caractéristique. Ils ont eu de la fièvre, de l'inappétence, les poils se sont hérissés, etc. et, au point injecté, les tissus

TABLEAU XVI.

ESPÈCE ANIMALE	MODE D'ADMINISTRATION	DOSE	DATE DE L'ADMINISTRATION	DATE DE LA MORT	SYMPTÔMES PRINCIPAUX	LÉSIONS PRINCIPALES	EXAMEN MICROSCOPIQUE	CULTURES AÉROBIES ANAÉROBIES
Souris	Ingestion		27 déc.	30 déc.	Aucun symptôme caract. Mort par intoxication	Lésions d'entérite	Foie : rares bact. Sang : —	B. coli et M. tétrade
Souris	»		»	»	»		»	»
Rat	»		»	29 déc.	»		»	»
Rat	»		»	»	»		»	»
Souris	Inoc. sous cut.	0,5 cc.	»	28 déc.	»		»	»
Souris	»	0,1 cc.	»	29 déc.	»		»	»
Rat	»	0,5 cc.	»	28 déc.	»		»	»
Rat	»	1 cc.	»	»	»		»	»
Cobaye	»	1 cc.	»	»	Fièvre, poils hérissés, pas de sympt. caractéristiques	Graves lésions locales	Foie : — Rate : — Sang : —	B. coli
Cobaye	»	0,5 cc.	»	30 déc.	»	»	»	»
Cobaye	»	0,1 cc.	»	—	Pas de troubles apparents			
Cobaye	»	0,1 cc.	»	—				
Lapin	»	1 cc.	»	—				
Lapin	»	0,5 cc.	»	—				
Lapin	»	0,5 cc.	»	—				
Lapin	»	0,1 cc.	»	—				
Chat	»	5 cc.	»	—				
Chat	»	10 cc.	»	—				
Cobaye	»	1 cc.	12 janvier	—				
Cobaye	»	2 cc.	»	—				
Lapin	»	1 cc.	»	—				
Lapin	»	2 cc.	»	—				

étaient empâtés et très sensibles. A l'autopsie, on a constaté des lésions locales graves et très étendues : une extravasation sanguine, œdémateuse avec nécrose de tous les tissus du plan abdominal, de la péritonite avec épanchement, de l'entérite, etc. Les cultures aérobies de l'exsudat sous-cutané, du foie, de la rate, du sang contenaient d'innombrables *B. coli* et de rarescolonies du microcoque blanc. Deux autres cobayes, inoculés avec des doses moins élevées, de 0,1 cc., ont survécu et n'ont pas paru malades.

Quatre lapins, auxquels on a injecté par la voie hypodermique 1 cc. à 0,5 cc., sont restés bien portants. Ils n'ont eu qu'un peu d'infiltration dans le flanc inoculé. Enfin, deux chats, qui avaient été inoculés avec 5 et 10 cc. de l'émulsion du foie et de la rate, n'ont nullement été dérangés.

Les cultures anaérobies sur plaques du sang et des organes des animaux qui avaient succombé n'ont fourni que des colonies du B. coli *et du microcoque en tétrade.* Sur aucune d'elles on n'a vu une seule colonie qu'on aurait pu confondre avec celles du bacille anaérobie du jambon suspect ou de la rate de L. H.

Nous croyons pouvoir admettre que la mort des animaux : souris, rats, cobayes, inoculés avec les organes d'une des victimes d'Ellezelles, est due a une toxi-infection par un microbe cadavérique, le B. coli. On ne peut pas songer à faire intervenir le bacille anaérobie, que renfermaient les organes humains ou sa toxine, puisque tous les lapins ont survécu et que des rats ont succombé après ingestion. En effet, il sera démontré surabondamment plus loin que le lapin est plus sensible que le cobaye à la toxine produite par ce microbe comme au principe actif du jambon lui-même. D'autre part, le rat est réfractaire quand on lui administre par la voie digestive des cultures du bacille anaérobie ou du jambon, même en grande quantité.

L'absence du bacille suspect dans les organes des animaux, dans leur sang, etc. n'a rien de surprenant d'ailleurs. Comme il sera établi par la suite, ce microorganisme fait souvent défaut dans les tissus des animaux inoculés avec des quantités notables de cultures pures.

2. Animaux soumis a l'action du jambon suspect. — Nous avons tenu à procéder avec méthode et à multiplier les essais en vue de retrouver dans l'économie des animaux inoculés avec le macéré, un microbe qui pourrait être considéré comme l'agent pathogène des accidents d'Ellezelles et auquel le jambon, qui en a été le point de départ, devait ses dangereuses propriétés.



Examinées sous le microscope, les préparations colorées de frottis des divers organes, foie, rate, reins, de sang, etc., se sont toujours montrées privées de microorganismes. Dans le liquide d'extravasation, au point inoculé, sous la peau, ils font également défaut le plus souvent chez les lapins, les souris, les cobayes. Tout au plus, voit-on sur quelques préparations de rares spores et quelques tétrades. Dans les exsudats, le pus collectionné en petite quantité dans le tissu sous-cutané des chats, on ne retrouve aucune forme bacillaire, parfois des microcoques et des diplocoques généralement peu nombreux.

A juger d'après ces examens, qui ont été répétés souvent et à des intervalles variés, à partir du moment de l'inoculation, il semble que les grands bacilles anaérobies du jambon ne se multiplient guère localement et dans les organes éloignés.

La mise en culture des exsudats, du sang, des organes confirme les résultats de l'examen microscopique.

Dans le très grand nombre des cas où nous avons cultivé du sang, du foie, de la rate, des exsudats sous-cutanés, etc., dans de la gélatine au contact de l'air, *les plaques sont restées absolument stériles ou n'ont fourni que des microbes d'une parfaite banalité, les uns d'origine cadavérique* : B. coli, Proteus, *les autres venus probablement du dehors* : *levure rose*, *sarcine blanche de l'air*, *moisissures*, etc.

Un certain nombre de plaques ont, cependant, donné des colonies assez abondantes du microcoque-tétrade, surtout celles ensemencées avec du pus ou des exsudats.

Les essais de culture aérobie n'ont, cependant, pas tous été également infructueux. Il en est, au contraire, qui nous ont fourni de précieuses indications.

En vue de multiplier les chances d'isolement, au cas où les organismes pathogènes aérobies ou même anaérobies auraient été très clairsemés dans le sang, les organes, etc., nous avons eu recours à divers procédés qui facilitent leur recherche et qui constituent en quelque sorte un intermédiaire entre les cultures franchement aérobies et les cultures anaérobies.

a) *Sang et bouillon.* — Chez un assez grand nombre d'animaux on a puisé du sang dans l'oreillette gauche, immédiatement ou très peu d'heures après la mort, et mélangé plusieurs cc., 5 à 10, avec un volume égal de bouillon dans les tubes à essai tenus à l'incubateur à 35°.

Cette méthode de culture a donné un résultat inattendu : dans la plupart des expériences, au fond des tubes, après quelques jours,

on a trouvé des bacilles de grande taille, assez courts, généralement à extrémités coupées nettement, ressemblant au microbe du charbon. Souvent, à côté de ces bacilles, ont fait apparition des masses cuboïdes, quelquefois des chaînettes à gros grains irréguliers. Ces bouillons sont restés clairs; quelquefois ils étaient troubles et contenaient alors de petits bacilles grêles, minces ou des microcoques.

En réensemençant, après 6 à 7 jours, les mélanges de sang et de bouillon sur des plaques aérobies et anaérobies, le grand bacille ne s'est jamais reproduit. Les seules colonies qui y sont apparues appartenaient au microcoque-tétrade ou au *B. coli.*

Ce résultat assez paradoxal semble indiquer que ce microorganisme, après s'être multiplié dans le mélange de sang et de bouillon, n'a pas tardé à y périr, tué vraisemblablement par l'absorption graduelle de l'oxygène de l'air. Cette hypothèse s'est trouvée parfaitement justifiée par des constatations ultérieures. Le sang des animaux inoculés avec de grandes quantités de macéré renferme de temps en temps des bacilles de grande taille, que l'on peut y retrouver par des cultures sur plaques anaérobies, surtout lorsque le sang a été pris tardivement sur les cadavres. Mélangé avec du bouillon ordinaire, le bacille y prolifère pendant quelques jours mais ne tarde pas à y perdre sa vitalité. Il s'agit bien de l'espèce particulière anaérobie du jambon et non de vibrions septiques ou d'autres microbes cadavériques, comme leur étude ultérieure l'a démontré.

b) *Sang en tubes scellés.* — Un autre procédé, qui permet de retrouver plus sûrement les organismes anaérobies, a également été essayé. Le sang, retiré avec pureté, a été conservé dans des tubes fermés à la lampe et totalement remplis. Après une huitaine de jours, on voit, dans quelques cas, des bulles de gaz apparaître dans la masse coagulée. Le microscope y décèle la présence de grands bacilles que nous sommes parfois parvenu à transplanter dans de l'agar glycosé en haute couche ou des cultures sur plaques anaérobies. Ce sont les mêmes microbes que ceux retirés du jambon.

Des essais du même genre ont encore été faits avec succès au moyen de sang ajoutée à de la gélatine glycosée mise en tubes scellés.

c) *Foie et rate.* — On peut aussi favoriser la multiplication des microbes du macéré inoculés aux animaux, en prélevant sur leur cadavre des organes entiers, tels que le foie, la rate, et en les plaçant, comme des milieux de culture inertes, à l'incubateur pendant quelque temps.



Nous avons maintes fois eu recours à cet artifice et ses résultats ont peu varié.

Dans l'immense majorité de cas, lorsque l'inoculation a été faite avec des doses suffisantes pour tuer l'animal en 12 à 24 heures, le foie pris avec les précautions voulues, immédiatement après la mort, s'est peuplé de microbes ayant la forme de grands bacilles, à extrémités un peu mousses, munis d'une grosse spore terminale, allongée, ellipsoïdale, rarement placée au milieu du bâtonnet.

Des essais du même genre, faits avec la rate enlevée avec pureté, ont également fourni, dans un certain nombre de cas, un microbe ayant cet aspect.

L'identité de ce microbe avec l'espèce anaérobie du jambon suspect a été établie nombre de fois.

Bien que dans quelques cas les plaques soient restées stériles et que dans d'autres on n'ait obtenu que du *B. coli* et peut-être une ou deux fois du *vibrion septique*, il demeure établi que le même bacille anaérobie du jambon et de la rate humaine peut se retrouver dans les organes des animaux inoculés avec le macéré, notamment dans leur foie et leur rate.

A côté de ces procédés de culture en masse qui prêtent plus ou moins à erreur, il fallait naturellement procéder aussi à des cultures sur plaques anaérobies, instituées avec des exsudats locaux, du sang, du suc des organes des animaux soumis à l'action du jambon.

Ces expériences de culture ont été très multipliées.

Nous pouvons résumer leurs résultats de la manière suivante :

a) Les *exsudats locaux chez les animaux inoculés par la voie sous-cutanée, intra-péritonéale*, — pris sur les cadavres peu de temps après la mort, même quand elle est survenue rapidement, douze à dix-huit heures après l'inoculation, — *donnent rarement d'abondantes cultures*. Les colonies obtenues sur plaques anaérobies doivent être rapportées à la tétrade. Sur dix essais, deux fois seulement on a eu des colonies du bacille suspect et encore étaient-elles très peu nombreuses.

De cette constatation découle une première conclusion : le bacille anaérobie du jambon, comme celui des organes humains, ne paraît pas se multiplier abondamment du vivant des animaux dans les tissus sous-cutanés. Il doit même y disparaître assez rapidement car souvent peu d'heures après son introduction dans l'économie les cultures n'en revèlent plus de trace.



TABLEAU XVII.

A. *Exsudat sous-cutané ou pus.*

Nº D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	MODE D'INOCULATION	RÉSULTATS DES CULTURES SUR PLAQUES ANAÉROBIES	
44	Lapin	Voie hypodermique	Pas de colonies susp. —	M. tétrade et *B. coli* abond.
60	Lapin	»	Une vingtaine de col. susp. —	Rares col. de m. tétrade.
61	Lapin	»	Pas de colonies suspectes. —	»
77	Lapin	»	»	»
24	Cobaye	»	»	»
54	Cobaye	»	»	»
1	Chat	»	»	»
3	Chat	»	»	»
7	Chat	»	»	»
8	Chat	»	»	»

B. *Sang pris* 2 *à* 3 *heures après décès.*

77	Lapin	Voie hypodermique	Pas de colonies suspectes. —	Plaques stériles.
73	Lapin	»	»	»
24	Cobaye	»	»	»
81	Lapin	»	4-5 colonies suspectes. —	Quelques col. de m. tétrade.
74	Lapin	»	Pas de col. suspectes.	»
54	Cobaye	»	»	— Plaques stériles.
76	Lapin	»	»	»
81	Lapin	»	»	— Quelq. col. de tétr. et *B. coli.*
79	Lapin	»	»	»
3	Chat	»	»	»

C. *Foie ou rate après* 18 *heures d'étuve à* 35°.

3	Chat	Voie hypodermique	Pas de colonies susp. —	Bcq. de colonies de *B. coli.*
70	Lapin	»	Nombreuses colonies suspectes.	
90	Lapin	Voie intra-veineuse	»	
78	Lapin	»	Rares colonies suspectes.	
67	Lapin	»	»	
82	Lapin	Voie sous-cutanée	Pas de colonies suspectes. —	Plaques stériles.
83	Lapin	»	Rares colonies suspectes.	
79	Lapin	Voie intra-veineuse	Pas de colonies suspectes. —	Plaques stériles.
1	Singe	Ingestion	»	»
2	Singe	»	»	»
93	Lapin	Voie intra-veineuse	»	»

b) Le *sang*, puisé chez les animaux pendant la vie ou immédiatement après décès, quand il est mis en culture en quantité peu considérable, 5 à 10 gouttes, n'a pas montré des microbes anaérobies. Les plaques, faites avec 4 à 5 cc., ont seules donné parfois de rares colonies du bacille du jambon. Assez souvent on trouve sur les plaques de très petites colonies foncées, non liquéfiantes, fournies par la tétrade.

Quand les cadavres ont été abandonnés à une température un peu élevée pendant 12 à 18 heures, au contraire, on parvient presqu'à coup sûr à isoler le bacille anaérobie, mais ses colonies restent néanmoins peu nombreuses.

c) Les *organes divers : foie, rate, glandes salivaires, tissu nerveux* (moelle allongée et protubérance, moelle épinière), etc., mis en culture anaérobie, quand ils sont frais, ne donnent pas de colonies qu'on pourrait confondre avec celles du bacille suspect. On n'isole parfois que des microcoques en tétrade.

Après injection intra-veineuse de hautes doses de macéré (0,1 à 0,5 cc.), lorsqu'on sacrifie les animaux quatre, six et huit heures après l'inoculation et avant que les symptômes caractéristiques aient fait apparition, les cultures du foie et de la rate donnent des colonies suspectes; mais même dans le cas où les animaux ont été tués après six heures, les bacilles anaérobies y sont toujours rares et parfois ils font déjà défaut après dix à douze heures.

En résumé, les organes et les humeurs des animaux, qui ont succombé à l'action du macéré du jambon suspect, se sont montrés, dans un très grand nombre de cas, exempts de microbes anaérobies semblables à ceux que le produit inoculé renfermait en grande quantité. Mais la culture en masse de plusieurs cc. de sang, de fragments volumineux du foie, de la rate, etc., après 18 heures de séjour à l'étuve, révèle souvent leur présence.

D'autre part, on doit admettre qu'ils ne sont pas détruits totalement dans l'organisme vivant, puisqu'on parvient généralement à en retrouver par des procédés appropriés dans les tissus et même dans le sang, et qu'ils s'y retrouvent en grande abondance vingt-quatre heures après la mort.

Cette persistance des microbes anaérobies du jambon s'explique aisément si on tient compte de ce fait, démontré par l'examen microscopique et les analyses bactériologiques, qu'ils sont introduits dans l'économie sous forme de spores assez résistantes aux actions phagocytaires et bactéricides. On comprend, dès lors, que ces spores, emportées du lieu d'inoculation par la circulation lymphatique et sanguine, et emmagasinées dans les organes parenchymateux, puissent y germer et donner, après la mort, des colonies dans le foie, la rate, etc , comme dans des milieux de culture inertes.

Nous étudierons de plus près le sort des microbes anaérobies du jambon et de la rate d'Ellezelles dans l'organisme des animaux et nous rechercherons par des expériences directes s'ils sont capables de s'y multiplier aussi longtemps que le mécanisme de défense fonctionne normalement.

VI. Caractères bactériologiques des microbes isolés du jambon d'Ellezelles et de la rate d'une des victimes des accidents.

Il résulte à la fois de la culture directe des matériaux mis à notre disposition, et des cultures indirectes par l'intermédiaire de l'organisme des animaux, qu'il n'y a que deux espèces de microbes dont on puisse soupçonner l'intervention dans les processus morbides déterminés par le jambon chez l'homme et chez les animaux : un *microcoque tétrade*, anaérobie facultatif, et un *bacille* de grande taille, anaérobie obligé.

Pour établir définitivement le rôle réciproque de ces micro-organismes dans les accidents en question, il restait à étudier les effets produits sur les animaux par leurs cultures pures et à examiner si, isolés ou réunis, ils peuvent provoquer des phénomènes pathologiques comparables à ceux déterminés par le jambon.

Mais, auparavant, il nous paraît nécessaire de décrire une fois pour toutes, au point de vue morphologique, les espèces microbiennes qui ont mérité de fixer l'attention.

A. Microcoque-tétrade.

Nous pouvons être bref dans la description des caractères distinctifs de ce microbe. Il a présenté toutes les particularités de développement du *Micrococcus tetragenus* de Gaffky, bien connu, qu'il ait été isolé du jambon, des organes humains ou de ceux des animaux tués par le macéré. Il en diffère, cependant, par la liquéfaction assez lente de la gélatine qu'il provoque de temps en temps. Un certain nombre de colonies sur les plaques présentent un petit cercle de liquéfaction après 4 à 8 jours.

L'étude de son pouvoir pathogène chez les diverses espèces animales a démontré immédiatement que cet organisme n'a pu jouer qu'un rôle secondaire dans les accidents produits par le jambon d'Ellezelles.

Inoculées à haute dose (10—20 cc.) à des chats, des cultures en bouillon, viande de porc peptonisée, etc., ne provoquent aucun symptôme caractéristique, ni mydriase, ni parésies, etc. Les animaux, après avoir été fiévreux et mous pendant quelques jours, se sont remis complètement. Les inoculations donnent lieu à une induration persistante des tissus sous-cutanés.

Chez le lapin, le pouvoir pathogène du microcoque en question est pour ainsi dire nul. Des doses élevées, 2 à 5 cc. de culture dans du bouillon, n'ont occasionné qu'exceptionellement la mort en 3 à 4 jours. On n'a observé chez ces animaux aucun symptôme de parésie. A l'autopsie, les lésions sont peu marquées; il n'y a pas d'hyperémie intestinale notable; les poumons, les reins, la rate sont à peu près

normaux. Le foie est volumineux, foncé avec des points de nécrose disséminés et nombreux. Le sang ne contient pas de tétrades.

Les cobayes ne se sont guère montrés plus sensibles; quelques souris blanches sont mortes dans le marasme, après 8 à 10 jours, lorsqu'on les inoculait avec 0,5 cc. de culture.

Il semble que le pouvoir pathogène de cette tétrade s'est rapidement affaibli. En reprenant les essais d'infection, après plusieurs mois de culture du microbe sur de l'agar, nous n'avons même plus pu tuer les souris et les cobayes avec des doses considérables d'une culture âgée de quatre semaines. Une culture dans de la viande de porc additionnée de glycose s'est montrée un peu plus active. Les souris sont mortes après plusieurs jours sans qu'on ait pu constater la présence de tétrades nombreuses dans le sang ou les organes. Leur mort était due probablement à une intoxication.

B. BACILLE ANAÉROBIE.

1. *Formes microscopiques*. — Ce microbe, qui nous a longuement occupé, est d'assez grande taille. Il a à peu près les dimensions du bacille du charbon ou du vibrion septique dans les humeurs et les organes des animaux. Il paraît de moindre taille dans les cultures jeunes en gélatine, agar et surtout en bouillon glycosé.

Ses dimensions moyennes sont de 4 à 6 μ de longueur sur 0,9 à 1,2 μ d'épaisseur.

Sa forme rappelle aussi de bien près celle des organismes auxquels nous venons de le comparer. C'est un bâtonnet droit, à extrémités un peu arrondies. (Voir : *Phot.* 3, *Pl. I.*)

Ordinairement, dans les cultures jeunes, vigoureuses, les articles sont isolés, rarement réunis par deux, avec des articulations nettes. Les formes filamenteuses sont tout à fait exceptionnelles.

Dans les milieux à la gélatine, l'agar glycosé, dans les cultures sur plaques, etc. on voit fréquemment des bacilles renflés à l'une de leurs extrémités, en massue, en poire ou à leur centre, en forme de *clostridium*.

Des formes d'involution, dues à des conditions de vie peu favorables (bouillon ordinaire, milieux au formiate), une anaérobiose imparfaite, s'observent fréquemment : les bacilles sont alors plus minces, grêles, difficilement colorables, vacuolisés, quelquefois disposés en longs filaments.

Le microbe en question donne naissance à des spores, généralement terminales, parfois médianes, ovales, allongées et plus volumineuses que le bâtonnet lui-même. (Voir : *Phot.* 4 et 5, *Pl. I.*)

Les conditions dans lesquelles la sporulation apparaît nous sont mal connues. Nous avons rencontré des bacilles sporulés dans le sang, le

foie, etc. après 18 à 24 heures d'incubation à 35°. On les observe aussi dans les cultures en gélatine glycosée, tenues entre 18 et 20°, à partir de cinq à six jours. La température, la composition chimique, le degré d'alcalinité des milieux paraissent jouer un rôle prépondérant et il semble que la formation des spores s'accomplit le plus régulièrement dans la gélatine additionnée de 2 o/o de glycose et présentant une alcalinité assez forte. A une température supérieure à 35°, la sporulation a fait défaut complètement dans nombre d'essais.

Motilité. — Le bacille du jambon, comme celui de la rate humaine, est douée d'une certaine motilité. Elle est généralement peu prononcée. En gouttelette suspendue, au contact de l'air elle s'arrête assez promptement.

Il possède des cils qu'il nous a été impossible de colorer par la méthode de Loeffler, de Bunge, etc. La méthode à l'argent, que nous avons imaginée, réussit mieux (1). Les cils sont au nombre de 4 à 8, très grêles et implantés irrégulièrement sur le corpuscule.

Colorabilité. — Il se colore bien par les méthodes habituelles et prend le GRAM, mais sa décoloration par l'alcool est assez rapide et l'action du réactif demande à être surveillée.

Caractères des cultures. — L'aspect des *colonies jeunes* est assez constant pour qu'il puisse servir à distinguer l'espèce en question d'autres anaérobies très répandus. Lorsque leur développement est plus avancé, il devient moins caractéristique et rappelle la forme de beaucoup de colonies de microbes vulgaires, vivant à l'abri de l'oxygène atmosphérique.

Les colonies datant de 4 à 6 jours, sur plaques de gélatine glycosée, examinées à un grossissement de 60 diam., sont parfaitement ***circulaires, transparentes, de coloration jaune-brun clair et formées de gros grains réfringents, continuellement en mouvement, surtout dans la partie périphérique.*** Autour de la colonie on observe un cercle de liquéfaction peu étendu généralement. (Voir : *Phot.* 1, *Pl. III.*)

Plus tard, la colonie augmentant de volume devient presque complètement opaque et ne présente plus sur ses bords qu'une zone limitée de grains mobiles et de fines épines disposées en rayons.

A un stade plus avancé encore, elle change complètement de forme. Elle s'irradie et s'étale en se découpant plus ou moins profondément. Des prolongements ramifiés ou en doigts de gant partent d'un centre granuleux. Elle simule des cocardes, des extrémités fleuries d'oignon, etc. (Voir : *Phot.* 2 *et* 3, *Pl. III.*)

(1) Une nouvelle méthode de coloration des cils des Bactéries. — *Annales de micrographie*, mars 1895.

Dans les gélatines molles, les colonies peuvent présenter les formes les plus variées et les plus diverses.

Les *cultures en tubes* de gélatine glycosée, disposée en haute couche, n'offrent guère de particularités bien caractéristiques. Le développement y apparaît sous forme de petites masses arrondies, blanchâtres, à deux ou trois centimètres en dessous de la surface libre du milieu, le long de la piqûre. Quand la gélatine est peu consistante, ces masses globuleuses envoyent des ramifications, des prolongements en divers sens. Autour de cette végétation la gélatine se liquéfie peu à peu et des bulles de gaz apparaissent au voisinage. La production de gaz est très abondante; ils provoquent des fractures de la gélatine restée solide et la rompent en tronçons irréguliers qui souvent sont projetés contre la bourre d'ouate et même hors du tube. Si la gélatine reste entière, les gaz produits ramènent la partie liquéfiée vers la surface libre et l'y accumulent sous forme d'une masse spumeuse.

Finalement, le milieu se liquéfie totalement et il ne reste plus au fond du tube qu'une masse floconneuse, blanchâtre qui dégage de grosses bulles pendant des semaines et au-dessus de laquelle surnage un liquide parfaitement clair.

Les cultures en tubes dans de la gélatine ordinaire, additionnée de formiate de soude (0,5 o/o), sont un peu plus caractéristiques. Les végétations y produisent des ramifications dendritiques tout autour de la piqûre à quelques centimètres sous la surface libre. La liquéfaction est beaucoup plus limitée, plus lente et les gaz sont très peu abondants.

Les cultures sur agar glycosé n'offrent aucun caractère spécial; des gaz y sont produit en énorme quantité et toute la masse se fracture et se disloque en quelques jours.

L'*odeur des cultures* en gélatine et en agar n'est jamais répugnante et ne rappelle en rien celle des microbes anaérobies pathogènes connus jusqu'ici. Elle est franchement butyrique.

Dans les milieux additionnés de lactose, de saccharose, le développement reste précaire et il ne se forme que fort peu de gaz. Il en est de même des milieux sans glycose, rendus favorables au développement par l'addition de tournesol, d'indigotate de soude, etc.

Sur les *pommes de terre*, ainsi qu'à la surface de l'agar, de la gélatine, dans des récipients privés d'air par le vide ou par passage d'hydrogène, le développement est toujours resté à peu près nul, malgré les soins mis à la préparation des milieux.

Les *bouillons glycosés* se troublent uniformément et donnent des gaz très abondants. Au bout de quelques jours, le développement à 35° cesse et le bouillon s'éclaircit. A une température de 20 à 25° il peut se

poursuivre pendant des semaines. L'odeur de ces cultures est également butyrique.

Le *lait ne change pas d'aspect et ne se coagule jamais.* La multiplication, même dans du lait légèrement alcalinisé et privé d'air avec grand soin, semble toujours peu abondante.

Conditions d'existence. — Notre bacille est un *anaérobie vrai, obligatoire.* Nous ne sommes pas parvenu à le cultiver dans les milieux ordinaires imparfaitement privés d'air, soit que nous ayons eu recours à des bouillons en couche épaisse, recouverts d'huile, de graisse, lorsqu'ils étaient encore en ébullition, soit que les milieux solides étaient placés dans des récipients où l'oxygène avait été absorbé par de l'acide pyrogallique en solution alcaline.

Pour obtenir des cultures abondantes et bien actives dans des bouillons, il faut recourir au vide ou substituer à l'air un gaz indifférent, tel que l'hydrogène.

En outre, il résulte de nos expériences que le CO^2 ne peut pas être employé à cet effet. Loin de constituer un gaz indifférent, il paraît agir comme un antiseptique et empêcher tout développement lorsqu'on l'a fait barbotter quelque temps dans les bouillons glycosés, l'agar, la gélatine, etc., ou qu'on s'en est servi pour remplacer l'air sous les cloches contenant les plaques. Le gaz d'éclairage ne convient pas non plus pour ces cultures.

On peut, néanmoins, cultiver le bacille en question, sans recourir à un procédé d'anaérobiose plus ou moins compliqué, dans des milieux simplement bouillis pourvu qu'ils soient bien choisis. La viande de porc hâchée finement, additionnée de glycose (1 o/o), de peptone (1 o/o), de NaCl (0.5 o/o), de gélatine (2 o/o) et alcalinisée à point, donne des cultures très actives lorsqu'on prépare le milieu sous forme d'un liquide épais qu'on recouvre de graisse de porc fondue au moment où on le retire de l'autoclave.

Enfin, nous avons eu un développement assez abondant en instituant des cultures au contact de l'air, dans lesquelles le microbe anaérobie était associé avec des espèces aérobies, telles que la tétrade du jambon. Nous donnerons les résultats de ces cultures mélangées plus loin.

De toute façon, la culture de notre microbe est assez difficile et demande autant de soins, sinon davantage, que celle des anaérobies les plus sensibles connus jusqu'ici. Il faut expressément recommander, pour le tenir en vie, de recourir à des milieux de réaction convenable, franchement alcaline, et toujours privés d'air par une ébullition récente, etc. Les milieux les plus commodes et les plus sûrs, qui nous ont permis

de le cultiver depuis plus d'une année sans que sa vitalité ait diminuée, sont, sans contredit, les cultures en tubes dans de la gélatine glycosée.

Un fait frappant, par lequel son développement, dans les milieux glycosés, se manifeste, est le *dégagement extraordinairement abondant de gaz*. Chaque fois que la culture y est vigoureuse ils sont produits en énorme quantité. Dans une de nos premières expériences tous nos ballons, inoculés la veille, ont été trouvés brisés en miettes. Ils avaient éclaté comme des bombes pendant la nuit. Depuis, nous avons pris la précaution de munir nos récipients d'un tube de dégagement pour les gaz.

L'*odeur des produits gazeux n'est jamais répugnante*, comme nous l'avons dit précédemment. Elle n'est nullement putride quelque soit le milieu, viande, bouillon peptonisé avec ou sans glycose, etc. Elle a un relent aigrelet de beurre rance, absolument semblable à l'odeur du jambon suspect.

Nous n'avons pas pu jusqu'ici étudier de près les produits de la fermentation très active que notre bacille provoque dans les milieux glycosés. Nous nous sommes borné à une analyse sommaire des gaz et avons retrouvé, à côté de l'*acide carbonique*, des *quantités* assez notables d'*hydrogène*, de *méthane*, etc.

Outre ces gaz, l'analyse révèle encore dans les milieux la présence d'alcool butylique et d'acides gras, parmi lesquels l'acide butyrique.

Il se forme encore des amines et de petites quantités de méthylmercaptan.

Réaction. — L'influence de la réaction sur le développement est des plus manifestes. Une trace d'acidité se révélant au papier de tournesol, à la phénolphtaléine, suffit pour empêcher toute multiplication apparente dans des mileux largement inoculés avec des organismes très vivaces. Un certain degré d'alcalinité, indiqué par une coloration franchement bleuâtre du papier de tournesol, est nécessaire pour obtenir des milieux très peuplés et très actifs.

Nous nous sommes efforcé de déterminer exactement le degré d'alcalinité le plus favorable et nous nous sommes arrêté, après de nombreuses expériences, à une alcalinité correspondant à 10 à 15 cc. de sol. norm. au 1/10e de Na_2CO_3 pour 100 cc. Pour obtenir un milieu ayant la réaction voulue, nous avons suivi les prescriptions de TIMPE-WOLFFHÜGEL (1). La gélatine, le bouillon sont neutralisés à la soude et reçoivent un excès d'alcali suffisant pour donner une teinte rosée légère à une solution alcoolique de phénolphtaléine. Après ébullition suffisamment prolongée, on y ajoute ensuite la quantité indiquée de carbonate sodique.

(1) *Ueber den Einfluss der Eiweisskörper auf die Reaction der Nährboden.* — Centralbl. für Bakt., p. 845, vol. XIV, 1893.

Des milieux contenant jusque 10 cc. de *solution normale* de carbonate sodique (soit 1,43 gr. o/o de Na^2CO^3) ont encore donné de beaux développements et présentaient une toxicité considérable (0,01 cc. p. kg. lapin).

Température. — Le microbe, que nous avons étudié, végète à des températures assez variées. En dessous de 16°, son développement est très lent. Vers 18 à 20°, il pullule rapidement et liquéfie une couche de gélatine haute de 15 à 18 cent. en huit à dix jours. Il se développe abondamment entre 20 et 30°, et ces températures paraissent bien constituer l'*optimum.*

Quoiqu'à l'incubateur, réglé exactement à 37°, 38°,5 et même à 40°, il donne encore, dans l'agar glycosé, des colonies assez abondantes, son développement est toujours moindre à cette température élevée qu'à 30 ou 20°. Les gaz sont produits en petite quantité et ne disloquent plus la masse solide, la croissance est arrêtée déjà après 24 à 36 heures. Souvent, ces cultures où toute végétation paraît avoir cessé, quand on les met ensuite à 20°, deviennent luxuriantes et forment des gaz en abondance.

Exposés à 38°,5, les bouillons glycosés en tubes scellés, dont on a remplacé l'air par de l'hydrogène, ne se sont pas troublés dans la plupart de nos essais. A 30°, un développement très abondant ne tardait pas à s'y manifester. Quelques tubes, cependant, ont présenté un trouble plus ou moins prononcé après 48 heures de culture entre 37 et 38°,5. Dans les cultures développées aux environs de 37°, les microbes présentent toujours une forme anormale; ce sont de très longs filaments grêles avec çà et là des nodosités. Jamais il n'y a formation de spores à ces températures élevées. (Voir : *Phot.* 6, *Pl. III.*)

On peut, néanmoins, obtenir un développement relativement abondant à 38,5°, en munissant les ballons de culture en bouillon de tubes de dégagement pour les gaz de la fermentation; mais les organismes s'y présentent toujours sous la forme de longs filaments non sporulés et cessent de se multiplier au bout de quelques heures. Ces cultures, en outre, sont peu actives, comme on le verra plus loin.

Nous pouvons conclure de ces observations que le *bacille anaérobie, à la température du corps des animaux à sang chaud, se trouve dans des conditions défavorables à son développement normal. Au delà de 35° déjà, la température devient* dysgénésique : *les microbes tombent en involution et ne fabriquent guère de toxine.*

Composition des milieux. — Nous ne pouvons entrer ici dans de longs détails à propos de l'influence exercée sur le développement du microbe en question par les diverses substances qui peuvent servir à sa nutrition. L'action favorisante du glycose a déjà été signalée. Ni les saccharoses, ni le glycogène, ni l'amidon, ni aucun autre hydrate de car-

bone ne paraissent pouvoir le remplacer. Parmi les aliments azotés, la peptone occupe le premier rang. Les cultures dans de la viande sans peptone, dans de la gélatine du sérum, etc. sont toujours restées peu abondantes et faiblement actives.

Nous examinons plus loin les résultats de sa culture dans les milieux préparés avec des corps chimiquement définis, des liqueurs exclusivement composées de substances de composition peu complexe, presque minérales.

L'influence du *chlorure de sodium* sur le développement de notre microbe présente un certain intérêt, puisqu'il a été isolé d'une viande qui avait séjourné longtemps dans de la saumure.

Il résulte de nos essais qu'un excès de NaCl entrave complètement sa végétation. *Elle a été nulle dans les bouillons glycosés contenant plus de* 2 o/o *de chlorure; dans de la viande de porc elle est faible à partir de* 5 o/o, *complètement empêchée dans ceux contenant plus de* 6 o/o. Bref, une quantité un peu considérable de sel marin constitue un obstacle absolu à la multiplication du bacille anaérobie placé, d'ailleurs, dans les conditions d'existence les plus favorables.

Il suffirait donc, pour se mettre à l'abri des accidents causés par la présence de ce microbe dans une matière alimentaire mise en conserve, de recourir à des saumures concentrées titrant au minimum 10 o/o, *comme celles dont on se sert habituellement.*

Nous avons indiqué plus haut le rôle de l'*alcalinité* du milieu servant à la culture. Les milieux à la viande, *lorsqu'ils étaient légèrement acides ou simplement neutres*, n'ont jamais pu nous servir à obtenir des cultures quelque peu abondantes et douées d'une certaine activité.

Résistance vitale. — Les cultures en gélatine, dans de l'agar, du bouillon conservent longtemps leur vitalité. *Nous les avons encore trouvées réinoculables plus d'une année après leur ensemencement*, lorsque la température à laquelle elles avaient été placées n'avait pas dépassé 30°. Les cultures, faites à une température dysgénèsique, au delà de 35°, périssent, au contraire, souvent en quelques semaines.

Les *spores de notre bacille sont peu résistantes;* d'une manière générale, elles le sont bien moins que celles de la plupart des anaérobies étudiés jusqu'ici : B. de tétanos, vibrion septique, etc.

Elles ne germent plus dans les gélatines habituelles après avoir été exposées pendant un quart d'heure à une température humide voisine de 85°. A 80°, au bout d'une heure, les cultures en gélatine, bouillon etc. sont sûrement stérilisées.

La résistance assez faible des spores de ce microbe se manifeste également vis-à-vis des germicides chimiques. L'acide phénique à 5 o/o, notamment, tue les spores en moins de 24 heures.

L'action de la lumière diffuse et de l'air sur les spores sèches paraît assez faible. Après 3 mois, elles sont encore parfaitement vivaces. Les bacilles non sporulés, dans l'eau distillée, succombent à l'exposition de la lumière diffuse au bout de quatre à cinq semaines.

VII. Pouvoir pathogène du bacille anaérobie.

Nous avons essayé sur un grand nombre d'animaux l'action des cultures en milieux variés des microbes anaérobies isolés du jambon suspect, du sang, du foie et de la rate de lapins inoculés avec un macéré de cette viande; parallèlement, nous avons mis à l'épreuve des cultures du bacille de la rate d'une des victimes des accidents d'Ellezelles, qui leur avait été trouvé identique au point de vue morphologique.

Nous nous bornerons à résumer rapidement les résultats de ces expériences. Elles ont démontré, en effet, *la complète similitude des phénomènes pathologiques provoqués chez les diverses espèces animales par le microbe du jambon et celui pris sur le cadavre humain*. De plus, nous avons pu nous convaincre à satiété qu'il n'existe *aucune différence entre les manifestations morbides déterminées par leurs cultures pures et l'intoxication produite par le jambon suspect*.

Renvoyant donc pour la description des symptômes, qui caractérisent le pouvoir pathogène du bacille anaérobie, à l'exposé très détaillé des phénomènes caractéristiques de l'empoisonnement par le macéré, nous ne signalons ici que quelques particularités qui nous ont paru mériter d'être mentionnées.

A. Ingestion.

Administrées par la voie digestive, sans préparation préalable des animaux, les cultures en gélatine, agar, bouillon, etc., glycosés provoquent, chez les espèces réceptives, une affection caractéristique, le plus souvent grave et rapidement mortelle.

La ressemblance entre les effets produits par les cultures et ceux consécutifs à l'ingestion du jambon, du macéré est complète. Le tableau XVIII résume quelques unes de ces expériences d'ingestion.

Chez les *lapins*, des doses considérables de macéré, 10 à 5 cc., ne tuaient pas sûrement. De même, il faut des quantités assez grandes de culture, jusque 10 à 20 cc. de gélatine liquéfiée, par exemple, pour que la mort survienne en 48 heures.

Des doses moindres restent sans effet aucun ou parfois donnent lieu à de la cachexie et à une mort tardive. Les phénomènes, provoqués par des doses massives, consistent, comme dans l'intoxication par le macéré, en un écoulement d'une bave abondante, des paralysies

TABLEAU XVIII.

Nº D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	CULTURE INGÉRÉE	DOSE	POIDS DE L'ANIMAL	DATE DE L'INGEST.	DATE DE LA MORT	OBSERVATIONS
150	Lapin	Cult. bouillon glyc. du 3 avril	0,5	1530	11 mai	—	N'ont pas été incommodés et ont gardé leur poids.
151	»	»	1	1440	»	—	
152	»	»	2,5	1430	»	—	
153	»	»	5	1480	»	26 mai	Mort avec symptômes de cachexie. — Lésions gastro-intest. très marquées.
154	»	»	5	1470	»	—	Beaucoup maigri. Remis le 20.
155	»	»	10	1605	13 mai	18 mai	Bave, parésie descendante typique.
160	»	»	20	1500	»	16 mai	» » »
161	»	»	40	1580	»	16 mai	» » »
162	Cob.	»		570	11 mai	—	1 *goutte* sur du pain. — Sympt. ord.
163	»	»		555	»	13 mai	» » »
164	»	»		550	»	»	2 *gouttes* » »
165	»	»		600	»	—	» » »
166	»	»	0,5	610	»	13 mai	
167	»	»	0,5	460	»	12 mai	
168	»	»	1	480	»	»	Morts pendant la nuit.
169	»	»	1	510	»	»	
	Souris	»	0,01		»	—	
	»	»	0,01		»	18 mai	Parésie des membres postér., dyspnée.
	»	»	0,05		»	14 mai	»
	»	»	0,05		»	»	»
	»	»	0,1		»	12 mai	
	»	»	0,1		»	»	Trouvées mortes le matin.
	»	»	0,5		»	»	
M	Singe	»	0,5	3690	10 mai	11 mai	A midi mange pain; le 11 mai à 9 h. très malade, meurt le lend. à 10.30 m.
N	»	»	0,5	2820	20 mai	21 mai	10 *gouttes* sur du pain, mort en 12 h.
X	»	Cult. viande porc. sous graisse du 2 août		3100	20 août	22 août	5 *gouttes* sur du pain à 12 h. mat. — Rien le lendemain; le 22 août couché sur le flanc mourant; meurt à 9.30 m.
Y	»	»		2890	28 août	30 août	5 *gouttes* dans 150 cc. lait à 10 h. m. mort le lendemain dans la nuit. — A l'autopsie : nombreux p. hémorr. dans syst. cérébro-spinal.
Z	»	»		2900		13 sept.	1 *goutte* sur du pain le 9 sept. Bien le 11 sept. 2 *gouttes* sur du pain le 11 sept. Malade le 12 sept., prolapsus lingual, etc. Mort la nuit.
O	»	»		3200	28 janv.	6 fév.	1 *goutte* le 28 janv. va bien jusq. 6 fév. 1 *goutte* le 6 fev., mort 12 h. après, sympt. aigus typiques.
R	»	Cult. gél. glyc. du 28 janvier		2080	3 fév.	6 fév.	1 *goutte* le 3 fév. Bien le 4 et 5 fév. 0,5 *goutte* le 5 fév. à 11 h. : bave, dysphagie, etc. à 5 h., mort à 6 h. soir 6 fév.
Q	»	»	0,025 0,025 0,025 0,025 0,05	3180		8 mars	*Une demi-goutte*, 8 fév. » 11 fév. » 16 fév. » 22 fév. (Pas d'effet. Diarrhée du 19 au 24 fév.) *Une demi-goutte* le 28 fév. — Le 1 mars, un peu de bave, mou, paupières tombantes, accroupi, tête basse, pupilles norm., constipation, toux rauque, anorexie. Remis le 6 mars. — *Une goutte* le 8 mars à 11 h. Mort à 7 h. : prolapsus lingual léger, ptosis, pupilles dilatées, etc.

motrices descendantes, plus ou moins étendues, de la dysphagie, de la mydriase, etc. A l'autopsie, on trouve de graves lésions du réservoir gastrique : ramollissement des parois stomacales, opacification, nécrose superficielle de la muqueuse, foyers hémorragiques multiples, étendus, ulcérations.

Les *cobayes* sont plus sensibles. L'ingestion sur du pain de quantités minimes, *une à deux gouttes de gélatine liquéfiée* ou *de bouillon*, provoquent souvent la mort en quelques heures, avec des phénomènes de parésie, de l'hypersécrétion buccale, etc., très marqués. Les lésions gastro-intestinales sont particulièrement accusées quand le produit de culture a été administré en quantité quelque peu considérable et que son activité n'est pas trop grande. Certaines cultures en gélatine ont donné lieu à de l'entéro-colite hémorragique avec escarres, etc.

Les *souris* succombent aussi très rapidement après avoir ingéré de petites quantités de cultures diverses, agar, gélatine, etc. Elles présentent une parésie des membres postérieurs très nette.

Nous nous sommes efforcé d'obtenir chez le *singe* des manifestations prolongées, à évolution lente, qui auraient été en concordance avec la marche graduelle et la longue durée du syndrôme botulinique chez l'homme. Malheureusement nous n'avons pas mieux réussi que dans des tentatives analogues faites avec le macéré du jambon sur ces animaux.

Une à deux gouttes d'une culture sur gélatine ou dans du bouillon glycosé suffisent pour tuer en quelques jours un singe de 2 à 3 kgr., après administration sur un morceau de pain ou dans du lait. Cinq gouttes de ces cultures, ingérées de la même manière, ont provoqué des accidents suraigus aboutissant à la mort en 24 à 36 heures. Les phénomènes observés dans l'intoxication par le jambon se sont reproduits fidèlement chez les singes qui avaient avalé des produits de culture : hypersécrétion abondante d'une bave épaisse, grisâtre, mydriase plus ou moins accusée, léger prolapsus lingual, aphonie, dysphagie, blépharoptose manifeste, parésie descendante, etc.

Des doses, répétées de quatre en quatre jours, de 0,05 cc. environ d'une culture en gélatine, n'ont pas donné lieu à des manifestations caractéristiques : l'animal a été atteint, après la troisième dose, d'une diarrhée abondante. Remis après quelques jours, il a eu des symptômes atténués à la suite de la cinquième dose; il a bavé pendant quelques jours, a présenté un ptosis prononcé et un peu de paresse des pupilles. Il se tenait au fond de sa cage, la tête retombant sur la poitrine (facies d'Hutchinson), absolument muet et refusant toute nourriture. Il est resté 6 jours dans un état d'apathie prononcée. Ces phénomènes ont fini par se dissiper. Après cinq semaines, lorsqu'il paraissait revenu à son état normal, l'administration d'une goutte entière l'a tué en quelques heures avec les symptômes habituels : bave épaisse, mydriase, prolapsus lingual, etc.

Les animaux peu réceptifs, tels que les *rats* et les *pigeons*, peuvent absorber des quantités considérables de cultures très actives sans être dérangés. Nous avons nourri des *chiens*, des *poules* et des *chats*, pendant plusieurs jours, avec de la viande de porc, qui avait servi de milieu de culture et *dont le jus était mortel pour le lapin, par voie hypodermique, à la dose d'un dixième de milligr. en* 48 *heures*. Ces animaux ont survécu et n'ont guère eu que des troubles passagers : quelques vomissements, un peu de diarrhée, de l'anorexie, etc. Un seul de nos chats ayant ingéré, sans vomir, environ 400 gr. de cette culture en une fois a eu des .phénomènes parésiques : une mydriase très prononcée, du prolapsus lingual, de l'hypersécrétion bucco-pharyngée, de la raucité de la voix, etc. Sa démarche était singulière et ressemblait à celle d'un individu aviné ou ataxique.

Ces phénomènes ont persisté quelques jours et ont fait place finalement à un état cachectique dans lequel il a succombé au bout de cinq semaines et après avoir eu à diverses reprises des selles sanguinolentes. On constata sur le cadavre de graves altérations d'entéro-colite ulcéreuse.

Nous pouvons, enfin, confirmer l'immunité absolue des *grenouilles* et des petits *poissons*, tels que les *cyprins*. On leur a fait avaler des quantités notables de bouillons très actifs et ils ont vécu dans de l'eau additionnée d'innombrables spores du bacille anaérobie sans paraître dérangés.

B. INJECTION SOUS-CUTANÉE.

Par cette voie, les cultures du bacille anaérobie donnent lieu à des troubles qui n'ont guère différé non plus de ceux produits par l'inoculation du macéré. Les résultats de nos diverses séries d'expériences sont absolument comparables.

Le *chat*, qui se prête si bien à l'étude des manifestations caractéristiques du principe toxique contenu dans le jambon d'Ellezelles et qu'on pourrait presque considérer comme le *réactif physiologique du poison du botulisme*, nous a servi maintes fois pour éprouver la spécificité d'action de nos cultures dans des milieux variés.

Grâce à cette espèce animale, il a été démontré de la manière la plus évidente que le jambon suspect devait ses propriétés morbifiques à la présence du microbe anaérobie que nous y avions trouvé. *Nous avons pu, en effet, provoquer chez de nombreux chats les parésies limitées si caractéristiques : prolapsus lingual, mydriase, aphagie, aphonie, etc. dont l'ensemble nous a amené à affirmer que le syndrôme botulinique, contrairement à l'opinion généralement reçue, peut être reproduit expérimentalement.*

Le tableau XIX donne le résultat d'un certain nombre de nos essais sur les chats. Les troubles morbides observés n'ont rien présenté, d'ail-

leurs, qui les distingue de ceux longuement décrits dans la deuxième partie et auxquels nous renvoyons. Des doses considérables, 5 à 10 cc., par exemple, d'une culture en gélatine glycosée, âgée de 3 à 4 semaines, ou de bouillon de même date, tuent rapidement, en 36 ou 48 heures. Après 6 à 12 heures d'incubation, l'animal tombe dans une sorte de collapsus, un état de parésie générale, et il survient des accès de suffocation, de toux croupale. La température baisse rapidement, le pouls se ralentit et devient faible. Une bave très abondante s'accumule dans ses voies respiratoires. Le chat meurt en quelques heures par asphyxie avec une dilatation des pupilles souvent extrême. Le prolapsus lingual fait défaut parfois. La rigidité cadavérique est très précoce et très persistante chez ces animaux traités à hautes doses.

Inoculés avec une quantité moindre, 1 à 2 cc. de gélatine, etc., les phénomènes habituels se déroulent successivement et l'animal ne succombe qu'au bout de huit à douze jours, après avoir présenté les diverses formes de parésies plus ou moins localisées sur lesquelles nous avons insisté antérieurement.

Enfin, des doses minimes restent sans effet ou conduisent à la cachexie. Nombre de nos chats ont péri après plusieurs semaines, après deux à trois mois et même davantage, dans le marasme. Nous en avons eu qui ont présenté une *mydriase très prononcée, de l'aphonie, de l'incoordination des mouvements, etc., pendant six semaines.*

Certains animaux, qui avaient été *inoculés avec du macéré du jambon suspect* ou des doses minimes de cultures, d'autres traités par des cultures peu actives ou inoculés avec des cultures chauffées à 80°, etc., ont paru vaccinés. Ils ont été trouvés complètement réfractaires à des inoculations de produits de cultures très actifs.

L'absence de réceptivité de la *poule*, du *chien*, etc., pour le poison du jambon s'est également manifestée dans nos expériences avec les produits de culture. Trois chiens ont reçu sous la peau 15, 20 et 25 cc. d'un bouillon tuant le lapin à la dose de 0,0001 en 24 à 36 heures. Ils ont été fiévreux pendant quelques jours, ont maigri sensiblement et ont eu une inflammation suppurative au flanc inoculé. Un de ces chiens a succombé dans la cachexie sans avoir présenté aucun symptôme caractéristique. Les mêmes doses, inoculées à des poules, sont restées sans effet général ou local. Un de ces volatiles a été affaissé pendant quelques jours et se mouvait avec peine ; il s'est remis complètement par la suite.

Chez les *lapins*, les *cobayes*, les *souris*, des doses vraiment infinitésimales de diverses cultures, gélatine, bouillon, etc. glycosés provoquent les parésies typiques décrites précédemment, de l'hypersécrétion salivaire, de la dysphagie, etc., et la mort par asphyxie.

TABLEAU XIX.

N° D'ORDRE	POIDS DE L'ANIMAL	PRODUIT INOCULÉ	DOSE TOTALE	DATE DE L'INOCUL.	DATE DE LA MORT	SYMPTOMATOLOGIE	OBSERVATIONS
13	2500	Cult. gél. form. bac. jambon, du 20 janv.	15 cc.	4 fév.	—	Inoculés avec cult. peu actives, tuant le lapin en 24 heures à la dose de 0,5 cc. seulement. — Pas de symptômes caractéristiques, mais localement empâtement et induration infl. chez chats 13 et 20, abcès chaud, ouvert chez chats 21 et 25.	Cultures dans milieux habituels additionnés de formiate de soude 0,5 o/o.
20	2020	Cul. bouil. form. bac. jambon, du 20 janv.	15 cc.	4 fév.	—		
21	2240	Cult. bouil. form. b. Lap. 90 du 27 janv.	15 cc.	4 fév.	—		
22	2000	Cult. bouil. form. b. Lap. 74 du 18 janv.	15 cc.	4 fév.	—		
25	2400	Cult ag. form. Rate Ellez. du 22 janv.	15 cc.	4 fév.	—		
26	1410	Rate entière du Lapin 162.		6 fév.	—	Lap. 162 inoc. le 4 fév. avec cult. agar form. du *B. botulinus*. Rate mise à étuve 18 h. peuplée de microbes anaérobies. — Pas de symptômes typiques : abcès chaud ouvert le 10 fév., remis le 18 fév., p. 1560.	
27	3680	Cult. viande sous gr. bac. jamb. du 29 janv.	20 cc.	6 fév.	27 fév.	Mort tardive, symptômes de cachexie, vaste plaie suppurante. *Traité antérieurement avec macéré phéniqué* 5 *cc.*	Culture récente dans *viande non glycosée*, peu active.
28	1860	Id.	10 cc.	6 fév.	8 fév.	Pas d'empâtement. Pris le 8 fév. au soir : parésie générale, pas de bave, aphonie complète, larges pupilles, pas de prolapsus lingual : mort dans la nuit.	
29	2000	Id.	10 cc.	6 fév.	9 fév.	Empâtement. Apathie le lendemain, résolution musc. générale, dilatation pupillaire moyenne, aphonie, pas de bave, pas de prolapsus lingual.	
38	1645	Cult. viande avec glycose, bac. jambon du 8 fév.	5 cc.	24 fév.	18 avr.	Phénomènes caract. passagers, du 1-8 mars : toux croupale, aphonie, atonie musc. générale, anorexie, mydriase moyenne persistante; n'a pas cessé de boire et manger. Mort dans marasme, tardivement, après 8 semaines, p. 1320.	*Premier essai de cultures glycosées*, tuant lap. à dose moyenne, 0,1 à 0.01.
39	1490	Id.	5 cc. 5 cc.	24 fév. 26 fév.	5 mars	Après 48 heures : aphonie, parésie générale, bave légère, mydriase très prononcée avec immobilité complète de l'iris. A partir du 28 fév., pousse un peu la langue de temps en temps; dysphagie. Localement : abcès avec gaz. *Premier cas bien caractérisé*	

42	2265	Cult. gélat. glycosée bac. jambon du 16 fév.	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév.	5 mars	Après 48 h. : toux rauque, atonie musc. A partir du 28 fév. état s'aggrave rapidement : mydriase considérable, aphagie, parésie générale — Le 4 mars, selles striées de sang. — Pas de prolapsus lingual.	Culture jeune, d'une activité moyenne, tuant lap. à dose de 0,1.
44	2045	Id.	10 cc.	24 fév.	10 mars	Après 36 h. : mou, pousse de temps en temps la langue. Le lendemain : prolapsus permanent, 1,5 cc., langue sèche, rouge. Aphagie complète, pupilles larges, paresseuses. Le 27 fév. : même état, prolapsus lingual notable, bave épaisse, abondante, atonie musc., démarche chancelante, aphonie, constipation. Jours suivants : m. état; mydriase énorme, iris effacé jusqu'à la fin. Mort le 10 mars. P. 1470. *Cas typique, analogue en tout à ceux observés dans l'intoxication par jambon.*	
45	1895	Cult. viande glyc. bac. rate Lapin 90 16 fév.	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév.	18 mars	Grosse tumeur crépitante, qui a fini par se résorber. Symptômes peu marqués, pas caractéristiques du 1 mars au 8 mars. Remis finalement.	Cette culture est très peu active aussi chez le lapin. Tue en 24 h. à la dose de 2 cc. seulement. Pigeons survivent.
46	2025	Cult. gélat. glyc. 16 fév., bac. rate Lap. 90	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév.	—	Localement rien. A partir du 29 fév. de temps en temps prolapsus lingual, voix rauque, apathie, mange cpdt. — Remis le 8 fév., mais reste faible, succombe dans marasme, avec diarrhée, etc., le 18 mars. P. 1530.	
47	1695	Cult. gélat. glycosée du bac. rate Ellez. 16 fév.	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév.	21 mars	Le 27 fév. : aphonie, atonie musc., localement rien. — Meurt de cachexie après 3 semaines. P. 1280.	Cult. de moyenne activité chez lapin, tuant en 36-48 h. à dose 0,1 cc.
48	2235	Cult. gélat. glycosée Bac. sang Lap. 74 16 fév.	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév.	—	Abcès. Après 48 h. apathie générale, pousse de temps en temps la langue, pupilles larges, paresseuses. Remis complètement le 8 mars. P. 2286.	Culture à peu près inactive chez lapin; tue par cachexie à la dose de 0,5 cc. après 8 jours.
49	2265	Cult. viande glyc. Bac. sang Lap. 74 16 fév.	10 cc. 10 cc.	24 fév. 26 fév	—	Abcès ouvert le 14 mars. Pas de manifestations caractéristiques.	Cette culture tue lapin à dose de 0,1 cc. en 3 à 4 jours seulement.
50	1300	Cult. viande glyc. Rate Ellez. du 8 fév.	10 cc.	28 fév.	29 fév.	Inoc. à 5 h. soir. Trouvé mort le lendemain à 9 h. : pupilles énormes, bave abondante. Rigidité cadavérique extrême. Cas typique : après 18 h., bave, prolapsus lingual commençant.	Culture active. Tue lapin en 48 h. à la dose de 0.01 cc.
51	2700	Id.	10 cc.	28 fév.	11 mars	Evolut. caractér. : mydriase énorme du 4 mars jusqu'à la mort le 11 mars; aphonie et aphagie totales à la même date.	
52	1700	Cult. viande glyc. Rate Ellezelles du 8 fév.	5 cc.	28 fév.	5 mars	Cas typique : prolapsus lingual marqué, bave, parésie générale, etc.	

SUITE DU TABLEAU XIX.

Nº D'ORDRE	POIDS DE L'ANIMAL	PRODUIT INOCULÉ	DOSE TOTALE	DATE DE L'INOCUL.	DATE DE LA MORT	SYMPTOMATOLOGIE	OBSERVATIONS
53	1920	Cult. viande glyc. Rate Ellezelles du 8 fév.	1 cc.	28 fév.	19 mars	Symptômes passagers du 2-6 mars. Mort par cachexie.	
54	1715	Cult. viande sans glyc. Bac. rate Ellez. du 8 fév.	10 cc 10 cc. 10 cc.	28 fév. 2 mars 6 mars	10 mars	Après la 3e inoc. qques symptômes passagers, pas de prolapsus lingual. Abcès étendu. Pendant 8 jours : mydriase énorme, aphonie, aphagie, etc.	Culture peu active. Tue le lapin à la dose de 0,1 après 8 à 10 jours seulement.
55	3015	Cult. bouillon glyc. avec magnésie. Bac. jambon du 12 fév.	10 cc.	24 mars	25 mars	Trouvé mort dix-sept heures après inoculation.	Culture d'activité normale.
56	2890	Id.	5 cc.	24 mars	27 mars	Cas typ. à marche rapide. — A 8 h. matin rauque, pupilles dilatées, apath., un peu de bave, langue passe de temps en tps; à 12 h. inertie complète. Prolapsus lingual de 1 à 2 ctm. Mort à 2 h. ap. midi.	
57	2280	Id.	1 cc.	24 mars	2 avril	Cas typique : mydriase énorme à partir du 28 mars, prolapsus persistant, bave abondante, aphagie totale, etc.	
58	2560	Id.	0,1 cc.	24 mars	13 mai	Mort tardive par cachexie lente. Pas de symptômes caract. Localement induration étendue, pas d'abcès.	
59	1290	Cult bouillon glyc. avec magnésie Rate Ellez. du 12 fév.	5 cc.	24 mars	25 mars	Inoc. à 5 h. soir, trouvé mort le lendemain matin à 9 h.	Ce bouillon très actif tue le lapin à la dose de 0,0001 par kil. en 24 h., le pigeon à 0,1.
60	1400	Id.	1 cc.	24 mars	29 mars	Cas typique!	
61	1420	Id.	0,5 cc.	24 mars	1 avril	Cas très caractéristique!	
66	2240	Cult. foie de veau sans glyc. Bac. jamb. du 10 mars	10 cc.	1 mai	20 mai	Mort par cachexie. A eu des selles sanguinolentes à plus. reprises et a perdu complètement ses poils. Mydriase prononcée et persistante pendant quinze jours.	Cette culture dans du foie de veau s'est montrée assez peu active chez le lapin, qu'elle ne tue pas rapidement à la dose de 0,001.
67	2560	Id.	5 cc.	1 mai	2 août	Mort très tard. Pas de symptômes caractéristiques, mais mydriase pend. des semaines. Diarrhée à plusieurs reprises.	

73	2840	avec magnésie. Bac. jambon du 12 fév.	5 cc.	24 mars	25 mars	Mort dans la nuit!	cc. Elle provoque la mort du pigeon à la dose de 0,5 cc. en 48 h.
74	2260	Id.	1 cc.	26 mars	29 avril	Après 48 h. : atonie musc., mydriase énorme, bave, mort dans la nuit. Cas tout-à-fait caractéristique avec prolapsus lingual énorme!	
75	2180	Id.	0.5 cc.	27 mars	3 avril	Cas typique!	
76	2875	Cult. bouillon glyc. avec carb. et sulf. chaux. Rate Ellez. du 28 mars	10 cc.	6 mai	8 mai	Après 36 h. : aphonie, bave épaisse, langue passe, mydriase, mort à 2 h. le 8 mai.	
77	2545	Id.	5 cc.	6 mai	8 mai	Malade ap. 24 h. comme le précéd. Mort à 4 30 le 8 mai.	
78	1865	Id.	1 cc.	6 mai	9 mai	Symptômes typiques à partir du 8 mai : prolapsus lingual et mydriase très prononcés.	
79	1980	Id.	0,5 cc.	9 mai	19 mai	Symptômes typiques et marche caractéristique à partir du 12 mai.	
80	2200	Id.	0,1 cc.	30 juin	30 juil.	Sympt. passagers du 13 au 17 mai. Cachexie et diarrhée.	
89	1800	Cult. eau peptonisée sans glycose. Bac. jambon du 20 juin	10 cc. 10 cc.	11 août 14 août	24 octob.	Symptômes passagers. Mort tardive, grand amaigrissement après 10 semaines. Mydriase persistante.	
90	2800	Cult. viande glycosée aérobie. Bac. jamb. du 4 juil.	1 cc.	5 août	8 août	Cas typique!	
91	1860	Cult bouillon glyc. avec carb. et sulf. chaux. Rate Ellez. du 28 juillet.	5 cc.	17 août	18 août	Symptômes suraigus, mort en 18 heures.	Cette cult. (marque GG') a servi à de nombreux essais et a fourni la toxine étudiée dans la 4e partie et le prod. tox. pur de M. BRIEGER. La culture filtrée tuait lapin en 36 heures à la dose de 0,00005.
92	1980	Id.	1 cc.	17 avril	22 août	Symptômes caractéristiques après 24 h. Mydriase énorme.	
93	2200	Id.	0,5 cc.	17 avril	24 août	Symptômes typiques à partir du 20.	
94	2990	Id.	0,1 cc.	1 sept.	20 sept.	Forme lente; symptômes peu prononcés jusqu'à la fin, pas de prolapsus lingual.	
95	1380	Id.	0,1 cc.	1 sept.	19 sept.	Marche caractéristique; cas très net avec prolapsus lingual!	

Dans nos essais sur les *cobayes*, nous avons eu l'occasion d'observer une manifestation paralytique intéressante. Fréquemment, lorsque les animaux mâles survivaient pendant un certain temps, il y a eu un *prolapsus de la verge* qui s'est prolongé, dans plusieurs cas, pendant trois à quatre semaines et jusqu'à la mort de l'animal. L'organe pendait flasque et très allongé entre les membres postérieurs sans jamais rentrer dans le fourreau.

La sensibilité du *singe* pour les produits de culture de notre bacille est très grande. Une goutte de gélatine glycosée, injectée sous la peau, agit comme une dose massive et amène la mort, au milieu de phénomènes suraigus, en 36 heures. Pour obtenir une affection à marche lente, plus ou moins chronique, nous avons tenté sans succès l'injection de doses minuscules et répétées. — Chez un de nos singes, pesant 3200 gr., une dose de 0,0005 cc., qui aurait tué sûrement un lapin de 1 kilog. en 24 hrs, resta sans effet. Après 3 semaines, on lui injecta encore un demi-mgr. et après huit jours une nouvelle dose. Il devint malade 36 heures après la dernière inoculation : il tomba dans un état de langueur prononcée, refusa toute nourriture et bava abondamment. Revenu en parfaite santé après une dizaine de jours, une troisième dose d'un mgr. provoqua sa mort en 48 heures au milieu des symptômes habituels : bave, ptosis, mydriase prononcée, prolapsus lingual, etc.

Les *pigeons*, enfin, inoculés sous la peau, présentent également un ensemble symptomatique bien caractérisé : parésie des ailes, ptosis, vomissements verdâtres, etc. déjà signalé à propos des expériences faites avec le macéré du jambon.

C. INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE.

Quelques essais, institués par cette voie et parallèlement par la voie intra-veineuse, chez des lapins, ont nettement établi la tolérance plus grande de l'organisme, lorsque les produits de culture sont introduits dans la cavité péritonéale, qu'au cas où ils sont portés directement dans la circulation.

Des doses de 0,01 cc., qui tuent sûrement par voie sous-cutanée ou intra-veineuse en 24 à 36 h., ont déterminé la mort chez quatre lapins en 3 à 6 jours seulement. Un lapin, inoculé avec 0,001, a survécu, un autre est mort de cachexie au bout de 10 jours. Les lapins de contrôle, injectés à la même dose dans une veine auriculaire, ont tous succombé en 36 heures au plus tard.

En résumé, nous n'*hésitons pas à affirmer que les cultures du bacille anaérobie, isolé du jambon et de la rate d'une des victimes des accidents d'Ellezelles, produisent chez les espèces réceptives* (singes, souris, cobayes, lapins, pigeons, chats) *les mêmes phénomènes morbides que le jambon lui-même*.

La présence d'innombrables spores de ce microbe dans la viande suspecte suffit donc pour expliquer amplement les effets observés dans les expériences faites sur les animaux avec le jambon ou son macéré. L'intoxication ainsi produite doit être attribuée à la toxine fabriquée par le bacille anaérobie qui a vécu et s'est multiplié dans cette viande comme dans un milieu de culture. Notre microbe produit, en effet, dans les milieux nutritifs, qui lui sont favorables, un poison extraordinairement actif.

Étant donnés les rapports incontestables qui existent entre l'affection qu'on peut provoquer expérimentalement par l'administration de cultures comme par celle du jambon, et les troubles observés chez l'homme, *il nous paraît acquis que le bacille anaérobie est bien la cause déterminante des accidents d'Ellezelles.*

Bien qu'il appartienne à des recherches ultérieures de démontrer l'intervention constante de cette espèce microbienne dans les accidents d'origine alimentaire présentant les mêmes caractères particuliers et d'établir ainsi définitivement son *rôle dans le botulisme*, l'*ichtyosisme*, etc. nous croyons pouvoir admettre d'ores et déjà qu'il est bien le *microbe spécifique de cette forme d'accidents dont l'agent pathogène avait été vainement cherché jusqu'ici.*

Nous proposons donc de donner au bacille anaérobie d'Ellezelles le nom de BACILLUS BOTULINUS qui indique ses rapports très vraisemblables avec les phénomènes botuliniques.

VIII. Altérations histologiques déterminées chez les animaux par le macéré du jambon et les cultures du *Bacillus botulinus*.

Les *lésions macroscopiqnes* constatées à l'autopsie, chez les animaux inoculés avec les cultures du microbe anaérobie, ont été identiques en tous points à celles provoquées par l'introduction dans leur économie du jambon d'Ellezelles. *Ce sont les mêmes manifestations d'une hyperémie plus ou moins intense de la plupart des organes : tube digestif, poumons foie, système cérébro-spinal, etc., de dégénérescence parenchymateuse du foie, etc. décrits dans la deuxième partie.*

Localement, chez les espèces réceptives, on n'observe, même après l'injection de fortes doses, qu'une légère suffusion sanguine, un peu d'infiltration œdémateuse. Les animaux résistants, au contraire, le chat, le chien surtout, réagissent davantage dans la région inoculée; souvent il s'y produit un abcès chaud, une suppuration plus ou moins étendue. Nous n'avons jamais observé d'infiltration œdémateuse étendue, avec ou sans nécrose des tissus sous-cutanés. Chez la poule, des injections sous-cutanées très abondantes ne déterminent qu'un peu d'induration.



La nature commune des phénomènes anatomo-pathologiques, observés dans l'intoxication botulinique et dans l'affection déterminée par les produits de culture, ressortira mieux encore par l'étude approfondie des *lésions microscopiques* qui existaient chez les animaux mis en expérience.

M. van der Stricht, chef des travaux anatomiques de notre Université, a bien voulu se charger de cette recherche, que nous n'avons eu à compléter que dans quelques détails. Il a étudié méthodiquement les principaux organes d'une douzaine d'animaux de diverses espèces, lapins, chats, singe, inoculés *soit au moyen du macéré du jambon, soit à l'aide de cultures pures du* Bacillus botulinus, *filtrées ou non*. Chez tous les animaux, on a débité en coupes sériées successivement des fragments *de l'estomac, de l'intestin, du foie, du rein, de la rate, du cœur, du poumon, de la moelle osseuse*. En outre, ont été examinés dans quelques cas : la *glande sous-maxillaire, la rétine, le nerf optique, l'iris*, certains *muscles striés*, etc.

Le tableau XX résume les principales particularités qui concernent l'histoire des animaux dont les organes ont été soumis à des recherches histologiques. Dans tous les cas, ceux des lapins 66 et 64 exceptés, il s'agissait d'*accidents aigus, à physionomie bien caractérisée*. Chez ces deux animaux la mort était survenue assez tardivement sous l'influence de très petites doses répétées de 0,0001 cc.

Pour l'étude du *système nerveux central* et l'examen de leurs plus fines lésions par les méthodes nouvelles de Nissl, etc. nous avons été heureux de pouvoir mettre à profit les connaissances spéciales d'un neuro-pathologiste des plus distingués, M. le Dr Marinesco.

Les organes, tels que le foie, la rate, l'estomac, l'intestin, le rein, etc. ont été prélevés sur des animaux décédés au plus tard depuis deux heures ou plus souvent tués au moment où les manifestations caractéristiques étaient à leur summum. Les organes, autres que le cerveau, la moelle, les nerfs, ont été fixés par la liqueur de Flemming, celle de Hermann ou dans le sublimé à 2 o/o. Ils ont été colorés, après fixation dans les liquides osmiques, par la saffranine ou par le procédé d'Heidenhain, après traitement au sublimé.

Pour la recherche des micro-organismes, on a eu recours de préférence à la méthode de Gram et, comme contrôle, au procédé de coloration de Kuehne par le bleu de méthylène phéniqué et à celui de Ziehl par la fuchsine.

Estomac. — Chez tous les animaux, inoculés par la voie hypodermique, il présente une hyperémie plus ou moins prononcée. Cette hyperémie est peu accentuée chez les *lapins* 64, 349, 351 et les *chats* 69, 70. Elle est plus accusée chez les *lapins* 66, 115, 330 et 349 et s'accom-

TABLEAU XX.

ESPÈCE ANIMALE	Nº D'ORDRE	PRODUIT ADMINISTRÉ	DOSE	DATE DE L'INOCULAT.	DATE DE LA MORT	MODE D'ADMINISTRATION
Lapin	Nº 66	Macéré non filtré	0,0001 cc.	9 janvier	Mort le 19 janvier	Voie hypodermique
Lapin	Nº 64	Macéré non filtré	0,0001 cc.	9 janvier	*Sacrifié* le 19 janvier	»
Lapin	Nº 115	Macéré filtré	0,001 cc.	12 janvier	*Sacrifié* le 13 janvier	»
Lapin	Nº 330	Macéré filtré	0,001 cc.	12 janvier	*Sacrifié* le 13 janvier	»
Lapin	Nº 349	Culture en bouillon glycosé non filtrée	0,001 cc.	17 juillet	*Sacrifié* le 18 juillet	Injection intra-veineuse
Lapin	Nº 350	Culture en bouillon glycosé non filtrée	20 cc.	17 juillet	Mort le 22 juillet	Ingestion
Lapin	Nº 351	Bouillon filtré, même culture que pour nº 350	0,001 cc.	5 août	Mort le 7 août	Injection sous-cutanée
Chat	Nº 69	Bouillon filtré même culture	1 cc.	5 août	*Sacrifié* le 8 août	»
Chat	Nº 70	Bouillon non filtré même culture	1 cc.	3 août	*Sacrifié* le 8 août	»
Singe	X	Culture viande de porc non filtrée	5 gouttes	20 août	Mort le 22 août	Ingestion

pagne de petites hémorragies dans le tissu interstitiel du derme muqueux Chez les animaux qui ont été traités par ingestion, ces lésions sont au maximum. Les tuniques de l'estomac du *lapin* 350 de deux *cobayes* (ingestion de 5 et 2 cc. macéré) offraient des altérations particulièrement graves. La muqueuse et la sous-muqueuse sont nécrosées et leurs éléments histologiques difficilement reconnaissables.

A l'hyperémie s'ajoutent parfois des lésions inflammatoires catarrhales entraînant une desquamation localisée en certains endroits seulement des cellules qui tapissent les entonnoirs des glandes tubuleuses (*Lap.* 349), ou une desquammation générale de tous les entonnoirs glandulaires (*Lap.* 115).

Parfois il existe une infiltration de globules blancs, de lymphocytes dans le tissu conjonctif interstitiel du derme de la muqueuse. Elle est diffuse et très légère chez le *chat* 70 et limitée au pourtour du fond des glandes tubuleuses, beaucoup plus accentuée chez le *singe* X, où elle atteint la surface de la muqueuse. Elle y provoque des modifications de l'entonnoir et, plus profondément, du corps des glandes tubuleuses. A l'état normal, les cellules pariétales des glandes à pepsine sont plus nombreuses dans le voisinage de la glande que dans la proximité du fond du tube glandulaire. Il n'en est pas de même chez le *singe* X. Il existe une zone relativement large attenante à la région du col où la plupart des cellules pariétales ont disparu et sont remplacées par des cellules principales, séreuses en voie de transformation muqueuse. Normalement, les éléments séreux possèdent un noyau plus ou moins arrondi, rapproché du centre des corps cellulaires. Quand ils se transforment en éléments muqueux, le noyau devient périphérique et irrégulier. De plus, les lymphocytes infiltrés dans le tissu interstitiel voisin, attaquent les tubes glandulaires; ils s'insinuent en grand nombre entre les éléments épithéliaux, où ils montrent une tendance à la prolifération, car plusieurs s'y retrouvent au stade de la division mitosique. Enfin, un grand nombre de globules blancs pénètrent à l'intérieur de la lumière glandulaire, qu'ils obstruent et où ils se transforment en globules blancs à noyau polymorphe. Cette inflammation interstitielle et parenchymateuse existe aussi à la base du derme muqueux, où elle est surtout manifeste dans le voisinage des follicules lymphoïdes très développés et plus nombreux qu'à l'état normal. Ces derniers renferment des lymphocytes et quelques leucocytes à protoplasme clair (1), dont plusieurs sont en voie de division indirecte, d'autres en voie de destruction par chromatolyse.

(1) A propos des désignations données aux divers globules blancs, voyez O. Van der Stricht : *Nature et division mitosique des globules blancs des mammifères*; Verhandl. der anat. Gesellsch. in Göttingen, 1893, p. 81.

Le processus inflammatoire peut aller plus loin encore et aboutir à la destruction d'une portion de la muqueuse gastrique (*Lap.* 350). A l'autopsie, on rencontre souvent des érosions produites par des pertes de substance et des véritables ulcérations. Chez le *lapin* 66 nous avons trouvé une ulcération entamant toute l'épaisseur du derme muqueux. La couche musculaire de la muqueuse y est à nu, et à cet endroit on observe une pullulation de bacilles assez grêles et longs (qui n'ont rien de commun avec le bacille spécifique de l'affection dont il est question) à l'intérieur de la couche sous-dermique, dans le voisinage de la base de l'ulcération. Les rebords de cette perte de substance sont enflammés. Il existe une infiltration de globules blancs dans le tissu interstitiel. Les tubes glandulaires ne renferment aucune cellule pariétale. Ils sont garnis de cellules séreuses, entre lesquelles s'insinuent un grand nombre de lymphocytes.

Enfin, le parenchyme glandulaire peut être le siège d'un début de dégénérescence granulo-graisseuse. Chez les *lapins* 115, 350 et le *singe* X, plusieurs cellules pariétales renferment un grand nombre de fines granulations graisseuses, colorées en noir par l'acide osmique. Les noyaux de ces éléments montrent une tendance à la division directe, d'après un processus sur lequel nous avons insisté à propos des lésions d'un estomac de leucémique (1).

Intestin grêle. — Des lésions d'une entérite plus ou moins intense existent dans tous les cas, que la mort soit due à une injection sous-cutanée ou à l'ingestion. Elle débute par une hyperémie des vaisseaux de la couche sous-muqueuse et des capillaires du derme de la muqueuse. Cette congestion est accompagnée d'une inflammation interstitielle, c'est-à-dire d'une diapédèse de globules blancs au sein du tissu de soutènement du derme muqueux.

Normalement, on trouve un grand nombre d'éléments de nature variable dans les mailles du tissu réticulé formant en grande partie la charpente des villosités intestinales et du derme de la muqueuse. Ils sont beaucoup plus nombreux chez les animaux dont il est question ici. Généralement, ils appartiennent à la variété des lymphocytes. Les leucocytes à protoplasme clair, à noyau arrondi ou bien à noyau polymorphe sont moins nombreux. Dans le derme de la muqueuse du *lapin* 349, des *chats* 69 et 70 il existe plusieurs leucocytes à granulations safraninophiles. Ordinairement on y rencontre aussi des leucocytes à protoplasme compact, chargé de granulations et de boules brunâtres, safraninophiles

(1) O. Van der Stricht : *Contributions à l'étude de lésions anatomo-pathologiques du foie et de l'estomac dans la leucémie.* Annales de la société de médecine de Gand. 1892.

et graisseuses. Cette variété de globules blancs est très fréquente chez les *lapins* 115, 350 et le *singe* X, plus rare chez les *lapins* 66 et 330.

L'épithélium de revêtement des villosités intestinales et les glandes de LIEBERKÜHN offrent des lésions manifestes. Là où il existe encore, chez le lapin 349 (sacrifié), chez le chat 70 et le singe X, on constate entre les cellules épithéliales la présence d'un très grand nombre de globules blancs : lymphocytes et leucocytes à protoplasme clair, dont plusieurs sont en voie de division mitosique, les cellules pénètrent à travers la couche épithéliale et arrivent à l'intérieur des glandes de LIEBERKÜHN et de la lumière intestinale, où plusieurs se transforment en leucocytes à noyau polymorphe et en globules purulents.

Au début, les cellules tapissant les villosités intestinales et les glandes de LIEBERKÜHN présentent des lésions peu prononcées. Les premières restent munies de leur plateau caractéristique, les secondent diminuent de volume et leur noyau a une tendance à se diviser par voie directe. Le nombre des cellules caliciformes n'est guère augmenté (*lapin* 349). Elles sont relativement plus nombreuses chez le *chat* 70 et le *singe* X.

Chez les autres animaux, l'épithélium des villosités intestinales et la plupart des cellules propres au tube glandulaire sont desquamées. Il ne persiste plus que le cul de sac des glandes, envahi par un nombre considérable de globules blancs. On retrouve des lambeaux de cet épithélium au milieu d'un exsudat séro-purulent recouvrant la surface du derme muqueux. Parfois cet exsudat est nettement distinct des villosités intestinales encore recouvertes de leur revêtement épithélial (*singe* X, *lapins* 350 et 349), ou bien complètement dénudées (*lapins* 66, 330) ; d'autres fois la diapédèse est si intense que, par place, on n'observe plus de limites entre l'exsudat et le derme de la muqueuse (*lapins* 64, 115). Chez les *lapins* 115 et 330, on rencontre au milieu de ce tissu, siège d'inflammation purulente, et même à l'intérieur des capillaires sanguins un exsudat fibrineux.

Cette entérite purulente, dont nous venons de parler, est accompagnée parfois de petites hémorragies diffuses à l'intérieur du derme muqueux (*lapins* 115, 330 et 350).

Les autres tuniques de la paroi intestinale présentent peu d'altérations, à part la couche sous-muqueuse du *chat* 70, où on trouve une légère infiltration de globules blancs autour des veinules.

On rencontre aussi des lésions du péritoine viscéral. Il existe des traces d'inflammation du péritoine chez le *lapin* 66, sous forme de petits ilots formés par une accumulation de globules blancs. Chez le *lapin* 115 on trouve à la surface de la tunique musculaire des intestins une couche épaisse, constituée par un exsudat fibrineux et purulent au sein du péritoine viscéral.

Foie. — Cet organe est toujours hyperémié. Les veines centrales intralobulaires et les veines interlobulaires sont dilatées et remplies par des éléments figurés du sang. Les capillaires sanguins intralobulaires sont distendus (excepté chez le *lapin* 349). Ils renferment un grand nombre de corpuscules rouges et surtout diverses variétés de globules blancs : des lymphocytes, des leucocytes à protoplasme clair, à noyau arrondi et très souvent à noyau polymorphe. Ces derniers sont très abondants dans le foie des *lapins* 64, 66 et du *singe* X; ils sont plus rares chez les *lapins* 115, 330, 349, 350 et chez les *chats* 69 et 70. Dans le foie des *lapins* 64 et 66, on rencontre des leucocytes à protoplasme clair en voie de division mitosique.

Cette congestion est accompagnée d'hémorragies localisées à l'intérieur du parenchyme hépatique ou bien au sein du tissu interlobulaire. Ces foyers sont peu étendus et relativement rares chez les *lapins* 330, 349 et 350, le *singe* X et les *chats* 69 et 70; par contre, ils sont plus étendus et plus nombreux chez les *lapins* 64, 66 et 115.

A la congestion succède une inflammation interstitielle et parenchymateuse d'intensité variable. Dans le foie du *chat* 70 et des *lapins* 330, 349 et 350, elle consiste en une infiltration de quelques globules blancs au sein du tissu conjonctif interlobulaire et périvasculaire des veines intralobulaires (*lapins* 64, 66 et 115 et *chat* 69). Elle se manifeste par une diapédèse de lymphocytes et de globules blancs à protoplasme clair à noyau arrondi ou bien polymorphe, renfermant parfois des granulations graisseuses, comme c'est le cas pour le *lapin* 115.

Le parenchyme hépatique, c'est-à-dire les travées cellulaires glandulaires, peut présenter des lésions analogues (*lapins* 64 et 66, *singe* X et *chat* 69) On y trouve un ou plusieurs globules blancs de même nature, que ceux dont il vient d'être question, entre les cellules du parenchyme. Parfois ces leucocytes s'accumulent en grand nombre pour former de petits nids ou de petits foyers purulents (*lapin* 66 et *chat* 69).

On trouve donc toutes les étapes de l'hépatite, à partir d'une légère hépatite interstitielle jusqu'à l'hépatite parenchymateuse purulente.

Cette inflammation est accompagnée d'une *dégénérescence graisseuse de l'endothélium des capillaires sanguins intralobulaires et d'une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.* Il est à remarquer que ces lésions de l'épithélium vasculaire et du parenchyme glandulaire coexistent dans le foie de tous les animaux examinés, mais tantôt la dégénérescence du parenchyme est surtout accentuée (*lapins* 330 et 350), tantôt celle de l'endothélium sanguin prédomine (*lapins* 64, 115 et 349), d'autres fois les deux présentent à peu près la même importance (*lapin* 66, *singe* X,

chats 69 et 70). Chez le *chat* 70, ces altérations sont à peine appréciables. Le noyau des cellules endothéliales des capillaires intralobulaires est légèrement boursoufflé et entouré d'une zone cytoplasmique renfermant des granulations graisseuses rares et très petites, colorées en noir sous l'influence des liqueurs osmiques. Des granulations analogues, relativement rares, siègent à l'intérieur du protoplasme des cellules hépatiques. Au début, le noyau de ces derniers éléments ne paraît prendre aucune part aux modifications éprouvées par le cytoplasme. On trouve, en effet, au milieu du corps cellulaire un ou deux noyaux, comme il en est à l'état normal. Bientôt, cependant, à mesure que les granulations graisseuses deviennent plus nombreuses, le nombre des cellules à deux ou trois noyaux devient plus considérable (*lapins* 64, 66, 115, 330, 350 et *singe* X). Cette multiplication se fait par voie directe et donne naissance à des cellules renfermant trois, quatre noyaux (*lapins* 66, 115, 349, 350, *singe* X).

A côté des granulations graisseuses petites, on peut rencontrer des boules de moyenne grandeur et des boules très volumineuses, en nombre plus ou moins considérable (*lapin* 115 et *singe* X).

Les lésions de l'endothélium des capillaires sont généralement plus prononcées que celles dont nous venons de parler pour le *chat* 70. Les granulations graisseuses deviennent plus nombreuses et remplissent bientôt tout le corps de la cellule (*lapins* 64, 66, 115, 330, 349, 350, *singe* X). Le noyau lui-même devient plus volumineux et offre une tendance à la division directe.

Enfin, dans le foie du *singe* X, on trouve entre l'endothélium des capillaires sanguins intralobulaires et les cellules hépatiques, une bordure claire, hyaline, relativement large, correspondant à celle du foie des épileptiques sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention (1). Elle correspond très probablement aux voies lymphatiques intralobulaires accompagnant les capillaires sanguins. Jamais il ne nous a été donné d'observer dans le foie normal des canalicules aussi larges et aussi nets. Il faut donc admettre qu'ils sont dilatés anormalement, à la suite d'un plus grand afflux de lymphe.

Les canaux excréteurs hépatiques peuvent présenter des lésions appréciables, consistant dans une desquamation épithéliale peu étendue des canaux hépatiques. Elle s'accompagne d'une infiltration de lymphocytes entre les éléments épithéliaux (*lapins* 64 et 66). Elle est très peu prononcée dans tous les autres cas.

---

(1) A. CLAUS et O. VAN DER STRICHT : *Pathogénie et traitement de l'épilepsie;* Mémoires couronnés de l'Académie royale de médecine de la Belgique, 1895.



Rein. — L'hyperémie du rein, déjà visible à l'œil nu, est plus manifeste encore à l'examen microscopique. Elle est peu accentuée dans le rein du *chat* 70, mais elle est beaucoup plus prononcée chez tous les autres animaux. On la constate dans la couche corticale du rein des *lapins* 64, 115, du *singe* X et du *chat* 70, mais elle est plus intense dans la même zone des reins provenant des *lapins* 66, 330, 349 et 350 où on trouve aussi de petits foyers hémorragiques au sein du tissu interstitiel. Les veines, les veinules, quelques capillaires et surtout les glomérules de MALPIGHI sont distendus et remplis de globules sanguins.

Les capillaires sanguins de la couche limilitante et surtout de la partie périphérique de cette zone sont souvent congestionnés (*lapins* 66, 115, 330, 349 et 350). Il en est de même des capillaires de la couche papillaire, dans la région avoisinant la papille rénale.

Cette hyperémie est accompagnée parfois d'une dégénérescence graisseuse de l'endothélium des capillaires de la zone limitante et de la région papillaire, analogue à celle que nous avons décrite à l'intérieur du foie. Elle est très manifeste dans la couche limitante des *lapins* 66, et 330. Nous n'avons point observé de trace de cette dégénérescence dans l'intérieur des glomérules de MALPIGHI ni au niveau de l'endothélium de l'anse vasculaire, ni au niveau de l'épithélium glomérulaire et de l'épithélium de la capsule de BOWMAN. A l'intérieur de plusieurs capillaires de la couche corticale du rein du *chat* 70, il existe un exsudat fibrineux.

Le *tissu interstitiel* du rein n'offre que des modifications peu appréciables dans la couche corticale et dans la zone limitante. Il existe quelques traces d'une diapédèse de globules blancs autour des capillaires hyperémiés de la couche corticale et de la zone limitante du rein du *chat* 69 et au niveau de la partie périphérique de cette dernière couche des reins appartenant au *lapin* 349 et au *chat* 70.

Des signes d'une inflammation interstitielle se montrent toujours chez tous les animaux dans la région papillaire autour des capillaires congestionnés Elle est caractérisée par la présence d'un grand nombre de globules blancs de la variété des lymphocytes ou des leucocytes à protoplasme clair, à noyau arrondi ou irrégulier. Ils engendrent des éléments allongés, faciles à confondre avec des cellules conjonctives fixes, mais s'en distinguant par l'existence d'un grand nombre de granulations graisseuses autour du noyau. De plus, le grand axe de ces éléments allongés est dirigé perpendiculairement au trajet des capillaires et des canaux urinifères, tandis que celui des cellules fixes est parallèle à ces derniers. Ces lésions sont analogues à celles que nous

avons décrites dans le rein persistant après l'extirpation de celui du côté opposé (1).

Ces lésions de néphrite interstitielle au niveau de la zone papillaire sont probablement liées à la présence de cylindres à l'intérieur des conduits papillaires. L'existence de ces corps étrangers doit provoquer une irritation de l'épithélium tapissant ces canaux et du tissu interstitiel environnant. L'hyperémie des capillaires sanguins voisins est le premier stade de cette inflammation interstitielle.

Le parenchyme rénal de tous les animaux examinés présente les lésions d'une néphrite catarrhale plus ou moins intense, accompagnée parfois d'une dégénérescence graisseuse. Nous passerons en revue les différents segments du système sécréteur et du système excréteur rénal et nous signalerons, s'il y a lieu, les lésions propres à chaque segment.

Les *corpuscules de* MALPIGHI sont ordinairement hyperémiés. L'épithelium glomérulaire, recouvrant l'anse vasculaire, peut être boursoufflé et en voie de prolifération (*lapins* 64, 66, 115, 330 et 350). Il en est de même de l'épithélium tapissant la capsule de BOWMAN (*lapins* 64 et 66).

L'espace périglomérulaire présente parfois une étendue normale, d'autres fois il est à peu près ou totalement effacé (*lapins* 64, 66, 330, 349 et 350, et *chats* 69 et 70). Cette disposition anatomique doit être considérée comme anormale et est l'expression d'une diminution ou d'une suspension de l'activité sécrétoire du glomérule de MALPIGHI (1). Nous devons attribuer une signification analogue à l'effacement de la lumière des canalicules contournés et de celle de l'anse de HENLE (*lapins* 64, 66, 330 et 350 et *chats* 69 et 70).

Les *canalicules contournés*, ainsi que la *branche ascendante* de l'anse de HENLE, offrent à certains endroits les signes d'une néphrite parenchymateuse desquamative. Elle s'accompagne de modifications anatomiques analogues à celles que nous avons décrites dans le choléra asiatique et dans le choléra nostras (2) et dans le rein persistant après extirpation de celui du côté opposé (3). Les limites cellulaires deviennent moins

---

(1) O. VAN DER STRICHT : *Contribution à l'étude histologique du rein. Modifications de cet organe après extirpation de celui du côté opposé*; Annales de la société de médecine de Gand, 1892.

(2) O. VAN DER STRICHT : *Contribution à l'étude du mécanisme de la sécrétion urinaire*; Comptes-rendus de la société de Biologie, 1891.

(3) O. VAN DER STRICHT : *Modifications anatomiques et lésions anatomo-pathologiques du rein dans le choléra asiatique;* Comptes-rendus de la société de Biologie, 1893.

Id. *Identité des lésions rénales dans le choléra-nostras et dans le choléra asiatique;* Flandre médicale, 15 juin, 1894.



distinctes, le noyau offre une tendance à la prolifération par division directe. On rencontre plusieurs cellules et fragments de cellules à noyaux multiples. Bientôt le parenchyme glandulaire se détache et engendre des cylindres cellulaires, au milieu desquels on trouve des amas de noyaux agglutinés. Au point de vue de la forme, du volume et de l'aspect, ces noyaux ressemblent à ceux qui leur ont donné naissance. La chromatine y est disposée comme dans les noyaux-mères (*lapins* 64, 66, 115, 330, 349, 350, *singe* X, *chats* 69 et 70). Chez tous ces animaux aussi, excepté chez le *lapin* 349 et le *chat* 70, cette desquamation est accompagnée d'autres altérations nucléaires, qu'on pourrait désigner sous le nom de chromatolyse (débutante). Dans ces conditions le noyau diminue de volume. Il reste arrondi, mais devient très chromatique et à peu près homogène. On retrouve ces noyaux à l'intérieur de la lumière des canalicules urinifères, parfois en voie de fragmentation.

Cette desquamation épithéliale peut être accompagnée d'une régénération cellulaire, peu active il est vrai, mais témoignant toutefois d'une réaction de l'organisme en vue de réparer la perte de substance produite. Dans les reins du *lapin* 349 et du *singe* X, on rencontre plusieurs cellules parenchymateuses au stade de la division mitosique.

Enfin, il peut exister un début de *dégénérescence graisseuse* au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, notamment au niveau du segment le plus rapproché de la couche corticale, où les cellules sont munies d'une cuticule, d'une bordure en brosse. De même que dans le choléra, des granulations graisseuses très fines apparaissent au niveau de la base des cellules et forment un liséré graisseux bien apparent. Plus tard les granulations envahissent les régions centrales du corps cellulaire. La cuticule ou la bordure en brosse, recouvrant la surface interne de la cellule est ordinairement conservée (*lapins* 115 et 330).

Les *canaux droits et les canaux collecteurs urinifères* ne présentent guère de modifications appréciables. Ils renferment des cylindres cellulaires et granuleux (desquamation) (*lapins* 64, 66, 115, 330, 349, 350, *singe* X, *chats* 69 et 70), des cylindres hyalins (66, 115, 330, *chat* 70) et des corpuscules rouges (*lapin* 349).

Cœur. — Il peut présenter un aspect à peu près normal (*chat* 70) et s'il existe des altérations pathologiques de ses parties constituantes, elles sont ordinairement peu accentuées et affectent la fibre musculaire cardiaque et le tissu interstitiel.

Dans la fibre musculaire, on observe des modifications nucléaires et la dégénérescence granulo-graisseuse de la substance contractile de la cellule musculaire. Le noyau s'allonge dans le sens de la longueur de la fibre, il devient si-

nueux et offre une tendance à se diviser transversalement, de manière à engendrer deux ou trois noyaux nouveaux (*lapins* 64, 330 et *singe* X). La substance contractile striée, dans le sens de la longueur et dans le sens transversal, peut subir une dégénérescence granulo-graisseuse dans toute son étendue. Chez les *lapins* 115 et 330, la plupart des fibres cardiaques sont remplies d'une infinité de fines granulations graisseuses, siégeant dans toutes les régions du corps de la cellule musculaire. Cette dégénérescence se présente de la même manière dans le cœur des *lapins* 64, 66, 349, 350 et du *singe* X, mais est limitée à un nombre de fibres cardiaques plus restreint.

Le tissu interstitiel, au milieu duquel on trouve les vaisseaux et les capillaires souvent congestionnés, peut être le siège d'une inflammation plus ou moins prononcée, caractérisée par de la diapédèse de globules blancs. Dans le cœur du *lapin* 115, on observe des îlots très étendus où les espaces séparant les fibres cardiaques sont remplis de globules migrateurs, entamant parfois les bords de la cellule musculaire voisine. Des lésions semblables, mais beaucoup moins accentuées, existent dans le tissu interstitiel du cœur des *lapins* 64, 349 et du *singe* X.

Rate. — La rate offre des modifications de volume. Ses dimensions peuvent diminuer ou augmenter. L'augmentation en volume tient ordinairement à une congestion de la pulpe splénique, tandis que la diminution de volume est en rapport avec une diminution du nombre et des dimensions des corpuscules de MALPIGHI. La pulpe splénique est hyperémiée chez les *lapins* 66, 330, 349, 350, le *singe* X, les *chats* 69 et 70. Ses mailles sont remplies de corpuscules rouges et de diverses variétés de globules blancs : lymphocytes, leucocytes à protoplasme clair et à protoplasme compact, phagocytes renfermant un grand nombre de boules graisseuses, safraninophiles et des grains pigmentaires, provenant probablement des résidus de corpuscules rouges détruits. Si l'on excepte le *chat* 70, on trouve ces phagocytes en très grand nombre dans la pulpe splénique de tous les animaux examinés et parfois même à l'intérieur des corpuscules de MALPIGHI (*lapin* 330, *singe* X). Ils sont excessivement nombreux dans la pulpe splénique du *lapin* 349, où ils sont réunis sous forme de nids ou d'îlots relativement étendus, à côté desquels on aperçoit un grand nombre de leucocytes à noyau polymorphe. Dans la rate des *lapins* 115 et 330, il existe plusieurs phagocytes à noyaux multiples, au nombre de 3, 4 et même davantage.

La rate du *lapin* 349 offre une particularité très intéressante; on y rencontre un nombre très considérable de leucocytes à granulations éosinophiles ou safraninophiles. Comme nous verrons plus loin, à

propos des lésions pulmonaires, ces globules blancs sont excessivement nombreux au sein du tissu pulmonaire enflammé de cet animal. On doit se demander ici, comment il se fait que cette variété de leucocytes est si nombreuse dans la rate du *lapin* 349, alors qu'elle est rare dans celle des autres animaux. En d'autres termes, d'où viennent ces éléments? — Se sont-ils formés sur place, au sein de la pulpe splénique, ou bien viennent-ils d'un autre foyer? — On sait que normalement ces cellules sont surtout abondantes à l'intérieur de la moelle osseuse. Chez le lapin on les rencontre rarement dans la rate, dans les ganglions lymphatiques et dans les follicules lymphoïdes du tractus digestif. Dans la moelle osseuse du *lapin* 349, le nombre de leucocytes à granulations éosinophiles est un peu plus grand qu'à l'état normal, mais les stades de formation de ces éléments aux dépens d'autres globules blancs et le nombre de mitoses ne dépassent pas la normale. On peut en conclure que ces leucocytes de la rate ne proviennent point, dans le cas actuel, de la moelle osseuse. Nous ne trouvons aucun motif pour leur attribuer une origine splénique, car on n'observe dans cet organe aucun stade de formation de ces cellules. Nous croyons donc pouvoir admettre qu'elles proviennent du poumon, là où elles prennent naissance en très grand nombre.

Les considérations, que nous venons d'émettre concernant la provenance des globules à granulations éosinophiles, nous portent à envisager la rate comme un organe, à l'intérieur duquel se réfugient des globules blancs, ayant acquis des caractères très distincts au milieu d'un foyer inflammatoire, afin d'y subir des modifications nouvelles et de reprendre ensuite leur aspect normal. — De quelle nature sont ces granulations safraninophiles, et quelle est l'importance de la digestion ou de la disparition de ces éléments au sein de la pulpe splénique? Il serait hasardeux de répondre à cette question. Il est probable cependant qu'il s'agit ici d'un moyen de défense de l'organisme contre les toxines et les substances nuisibles existant au sein des foyers d'inflammation. Les globules blancs absorbent ces substances en partie sur place, gagnent des caractères cytoplasmiques spéciaux, et quand ils sont saturés, ils rentrent dans la circulation et vont échouer notamment dans la pulpe splénique, où ils trouvent un milieu favorable pour reprendre leur structure et leur composition première. On sait d'ailleurs que les globules blancs possèdent la propriété de se comporter d'une manière analogue vis-à-vis de corps étrangers inertes, des poudres colorantes et des micro-organismes vivants. Nous pouvons donc admettre que les leucocytes à granulations éosinophiles de la pulpe splénique du

lapin 349 proviennent, au moins pour la plus grande partie, du foyer inflammatoire où ils prennent naissance, c'est-à-dire du poumon.

Ce que nous venons de dire des globules blancs à granulations safraninophiles s'applique aux phagocytes de la pulpe splénique. La présence de ces éléments à l'intérieur de la rate est provoquée évidemment par l'affection dont les animaux ont souffert, car à l'état normal on ne les rencontre point chez le lapin. — Se forment-ils sur place au sein de la pulpe splénique, ou bien sont-ils engendrés au milieu des foyers inflammatoires? Il est probable que quelques-uns se forment à l'intérieur de la rate, où il existe des globules blancs capables d'absorber des corps étrangers, des substances chimiques (toxines) et des éléments figurés (résidus résultant de la destruction des corpuscules rouges ou des globules blancs) introduits dans la circulation sanguine. Nous croyons toutefois que, dans le cas actuel, un grand nombre de ces phagocytes prennent leur origine au milieu des foyers inflammatoires principaux et notamment au niveau de l'intestin grêle, où nous les avons signalés.

Il résulte de ce qui précède que des globules blancs, des phagocytes se réfugient au sein de la rate et y séjournent un temps plus ou moins long. Les modifications présentées par les *corpuscules de* MALPIGHI de la rate prouvent qu'il existe un courant en sens inverse et que la rate constitue un foyer de globules blancs, qui à un moment donné émigrent et pénètrent dans les organes, siège d'inflammation.

Si on excepte la rate du *lapin* 64 et du *singe* X, où le nombre et le volume des corpuscules de MALPIGHI se rapproche plus ou moins de l'état normal, on peut dire que la rate de tous les autres animaux examinés présente une *modification intéressante consistant en une diminution du volume des corpuscules de* MALPIGHI. Cette diminution est surtout accentuée pour le *lapin* 66. Elle doit s'expliquer par un déplacement des lymphocytes entrant dans la constitution des corpuscules de MALPIGHI. Ils rentrent dans la circulation et s'arrêtent au niveau des foyers d'inflammation, où ils se transforment en leucocytes de variétés diverses et notamment en phagocytes, lesquels à un moment donné peuvent retourner dans la circulation et de là dans la rate.

Cette soustraction de lymphocytes à la rate entraîne parfois, quand l'organisme est capable de réagir contre les toxines, une multiplication très active par division mitosique. On sait qu'à l'état normal on rencontre plusieurs mitoses au niveau des centres germinatifs de FLEMMING. Dans ces conditions les lymphocytes émigrés sont remplacés par des cellules nouvelles et le nombre et le volume des corpuscules de MALPIGHI se rapproche de la normale. Chez le *singe* X, le nombre des mitoses est relativement considérable. On en trouve également dans la

rate du *lapin* 349 et du *chat* 70, où toutefois cette prolifération n'est point suffisante pour remplacer tous les globules blancs émigrés.

Ces mitoses portent sur les leucocytes à protoplasme clair. Les corpuscules de MALPIGHI sont formés surtout par une accumulation de lymphocytes autour de la paroi des petites artérioles. Ces éléments doivent être considérés comme des globules blancs très jeunes qui, avant de se diviser par voie indirecte, se transforment en globules blancs à noyau arrondi, plus volumineux et moins chromatique que celui des leucocytes à cytoplasme clair, granuleux (leucocytes à protoplasme clair).

Poumon. — Nous avons examiné le poumon du *lapin* 349 et du *chat* 70, les deux qui offraient les lésions les plus appréciables à l'œil nu. Chez le premier, on constate une hyperémie du tissu pulmonaire accompagnée d'une infiltration de globules blancs à l'intérieur du tissu conjonctif inter-alvéolaire, mais surtout péribronchique. Autour des petites ramifications bronchiques, on trouve une couche plus ou moins épaisse, au sein de laquelle on voit un grand nombre de lymphocytes, des leucoblastes à protoplasme clair, à noyau arrondi ou à noyau polymorphe, quelques leucoblastes à protoplasme compact chargé de granulations pigmentaires et graisseuses et un nombre très considérable de leucoblastes à granulations éosinophiles ou safraninophiles. Autour de certaines ramifications bronchiques, il existe une zone d'infiltration, où tous les éléments migrateurs correspondent à cette dernière variété de globules blancs.

Comment se forment ces derniers? — On sait que normalement leur principal foyer de génèse se trouve dans la moelle osseuse. Ils y naissent aux dépens de globules blancs à protoplasme clair et des cellules médullaires. Ils peuvent se diviser alors par voie indirecte et engendrer de nouveaux leucocytes à granulations éosinophiles (1). Nous avons déjà dit plus haut que ni la moelle osseuse du *lapin* 349, ni aucun autre organe ne présentent des signes d'une formation où d'une prolifération d'éléments de cette nature, suffisamment intense pour rendre compte du grand nombre de globules blancs à granulations éosinophiles à l'intérieur du poumon. C'est donc sur place qu'ils prennent naissance au niveau des foyers inflammatoires et aux dépens des globules blancs immigrés : les lymphocytes engendrent des leucocytes à protoplasme clair, qui à leur tour se chargent de granulations safraninophiles. On trouve facilement tous les stades de cette métamorphose dans le tissu péribronchique.

A côté de cette péribronchite existe une inflammation très intense

(1) O. VAN DER STRICHT : *Nouvelles recherches sur la génèse des corpuscules rouges et des globules blancs du sang;* Arch. de Biologie, t. XII, f. 2, 1892.

de la paroi épithéliale des bronchioles. Entre les cellules épithéliales s'infiltrent un grand nombre de globules blancs, de même nature que ceux qu'on trouve autour de la bronchiole. Ils pénètrent ensuite avec les cellules épithéliales desquamées à l'intérieur de la lumière du canal qu'ils obstruent.

Le poumon du *chat* 70 présente les caractères de l'hépatisation. Les capillaires sont congestionnés et toutes les alvéoles pulmonaires sont remplies par du pus, formé de globules blancs dont le plus grand nombre appartiennent à la variété des leucocytes à noyau polymorphe. On y trouve aussi des lymphocytes, des cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires et des globules blancs à protoplasme compact, chargé de granulations graisseuses à noyau arrondi ou irrégulier, unique ou multiple. Des amas analogues remplissent les petites ramifications bronchiques. Dans d'autres alvéoles, on trouve des exsudats fibrineux et sanguins. Des caillots fibrineux existent aussi autour de plusieurs rameaux bronchiques et de vaisseaux sanguins.

Moelle osseuse (*lapins* 64, 115, 340). — La moelle osseuse présente des lésions analogues à celles que nous avons signalées dans cet organe à la suite de soustractions sanguines.

1. Le nombre de cellules adipeuses diminue très rapidement. Chez le *lapin* 66, qui a résisté à l'intoxication ***durant dix jours***, toutes les cellules adipeuses ont disparu.

2. Le nombre de cellules médullaires augmente graduellement et devient d'autant plus considérable que le poison microbien agit plus longtemps. Cette augmentation se fait par voie de division mitosique. Au stade de cette multiplication elles possèdent un cytoplasme granuleux compact, semblable à celui des éléments au repos; de sorte qu'on peut toujours les distinguer facilement des autres cellules voisines, de nature différente.

3. Les globules blancs à granulations éosinophiles deviennent plus nombreux qu'à l'état normal (surtout chez les *lapins* 115 et 349) soit à la suite d'une division mitosique, soit à la suite d'une transformation des cellules médullaires dont le protoplasme se charge de granulations éosinophiles.

4. Les leucocytes à protoplasme clair augmentent d'après un processus analogue à celui des cellules médullaires proprement dites. Au stade de la division mitosique, on les distingue facilement des cellules médullaires, grâce à l'existence d'une bordure cytoplasmique granuleuse, plus claire.

Il est à remarquer que le cytoplasme des cellules médullaires et des

leucoblastes à protoplasme clair renferme souvent (chez le *lapin* 115 et 349) un grand nombre de granulations safraninophiles très tenues, beaucoup plus petites que celles propres aux globules blancs à granulations éosinophiles. Nous n'avons point rencontré des granulations de cette nature dans la moelle osseuse normale et sommes porté à croire que cette modification tient à une action de la toxine sur les éléments cellulaires du parenchyme médullaire.

En comparant attentivement la moelle osseuse du *lapin* 64 à celle des *lapins* : 115 et 349, on est frappé de la différence de volume des cellules médullaires. Chez ces deux derniers animaux, elles présentent des dimensions normales; chez le premier, au contraire, elles sont plus petites. De plus, à cette diminution de volume correspond une modification nucléaire intéressante. La plupart des noyaux offrent des contours excessivement irréguliers. Ils sont bosselés, mamelonnés, tout en restant relativement petits et peu chromatiques.

Quelle est la signification qu'il faut attribuer à cette modification des cellules médullaires? — Dans un travail sur la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse, nous avons insisté sur les fonctions sécrétoires de ces éléments (1). « Les organes hématopoiétiques n'interviennent pas seulement dans la génèse des éléments morphologiques du sang, mais exercent aussi une influence sur la composition chimique du plasma sanguin. » Dans toute affection toxi-infectieuse la composition chimique du sang subit incontestablement des altérations profondes. L'équilibre a une tendance à se rétablir, grâce à l'existence d'un grand nombre d'appareils glandulaires épurateurs, chargés de débarrasser l'organisme des produits toxiques anormaux. Ce travail d'épuration en entraîne nécessairement un autre, celui d'une réparation et par conséquent d'élaboration des parties constituantes du plasma sanguin. Si l'affection dure longtemps, les cellules glandulaires en question, mal nourries, s'épuiseront rapidement. Cet épuisement se traduira par une diminution de volume du cytoplasme. Il n'est donc pas étonnant de trouver des modifications de ce genre dans les cellules médullaires du *lapin* 64.

5) Le nombre des érythroblastes a augmenté. Il est relativement beaucoup plus grand dans la moelle osseuse des *lapins* 115 et 349 que dans celle du *lapin* 64. Ce qui tendrait à prouver que la prolifération par division mitosique des cellules-mères des corpuscules rouges se ralentit sensiblement quand l'affection dure longtemps.

6) Le nombre de mégacaryocytes est augmenté et auparavant il y a

(1) O. Van der Stricht : *Étude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse progressive;* Bull. de l'Acad. royale de médecine de Belgique, 1895.

une augmentation en volume des noyaux de ces éléments. Dans la moelle des trois animaux examinés, nous avons trouvé plusieurs plurimitoses qui, à l'état normal, sont extrêmement rares à l'intérieur de cet organe. Ces plurimitoses engendrent, à la suite d'une fusion des noyaux-filles, des noyaux bourgeonnants plus volumineux du noyau-mère. Quand ils ont atteint des dimensions plus ou moins grandes, le noyau et le cytoplasme se divisent et de cette manière naissent des cellules géantes nouvelles (1).

Plusieurs de ces mégacaryocytes incorporent un ou plusieurs leucoblastes à protoplasme clair. Mais ce n'est point là leur fonction unique. Leur cytoplasme engendre un tissu de soutènement en rapport avec le tissu réticulé du parenchyme médullaire et fournit en même temps des matériaux, qui entrent dans la composition du plasma sanguin Dans les organes hématopoiétiques on trouve des cellules géantes avec protoplasme abondant, d'autres à protoplasme moins abondant, d'autres enfin, où toute la couche cytoplasmique a disparu et s'est transformée en partie en un tissu de soutènement, en partie en matériaux qui alimentent le plasma sanguin. Il ne persiste alors que des noyaux très volumineux, bourgeonnants très chromatiques. Chose curieuse, ces noyaux sont beaucoup plus nombreux dans la moelle osseuse du *lapin* 64 que dans celle des autres lapins morts beaucoup plus rapidement. De plus, les mégacaryocytes, dont la zone cytoplasmique est réduite et très mince, y sont aussi très nombreux. On doit considérer ces noyaux bourgeonnants nus comme des mégacaryocytes épuisés, des sortes de cellules glandulaires au dernier stade de leur activité. Toutes les considérations, émises concernant l'augmentation du nombre et la diminution du volume des cellules médullaires, s'appliquent évidemment aux mégacaryocytes.

Des lésions analogues à celles que nous venons de décrire ont été signalées par A. TRAMBUSTI (2) dans la diphtérie. Il est probable qu'elles existent dans toutes les maladies infectieuses.

Toutes ces modifications portent donc sur la plupart des parties constituantes de la moelle osseuse et ont pour but : 1° La régénéra-

(1) Voir aussi : HAVELL, *The life-history of the formed elements of the blood, especially the red blood corpuscles;* Journal of Morphology, vol. IV, 1890; HEIDENHAIN, *Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihrer Beziehungen zum Kern- und Zellenprotoplasma;* Arch. f. mikr. Anat. vol. 43, f. 3.

(2) A. TRAMBUSTI : *Ricerche citologiche sul medullo della ossa nella difterite*; Publicazioni del R. Istituto di studi super. prat. e di perfez. in Firenze. Sezione di medicina e chirurgia, 1896.



tion des éléments morphologiques du sang : les corpuscules rouges et les globules blancs.

2° La régénération du plasma sanguin.

Il n'est donc pas étonnant de trouver dans cet organe de nos lapins des transformations analogues à celles que nous avons constatées dans la moelle à la suite de soustractions sanguines répétées.

Enfin, nous signalerons encore la présence, au milieu du parenchyme médullaire, de phagocytes remplis de granulations pigmentaires et de granulations graisseuses.

Glandes salivaires. — Nous avons examiné la glande sous-maxillaire d'un *chat* (mort après 8 jours, inoculé avec 1 cc. macéré), la glande sous-maxillaire d'un *cobaye* (mort après 48 hrs., inoculé avec 0,01 cult. gél.) et la glande sous-maxillaire de deux *lapins* (morts après 3 et 4 jours, inoc. avec 0,001 cc. de toxine botulinique).

La glande sous-maxillaire du chat offre des modifications très particulières. On sait qu'elle est de nature muqueuse. Chez le chat en question, elle secrète un liquide de même nature et cela d'une manière beaucoup plus active que normalement, car les cellules entrant dans la constitution de ses alvéoles glandulaires sont manifestement hypertrophiées, augmentées de volume. De plus, la plupart des cellules muqueuses ont subi une dégénérescence granulo-graisseuse, se traduisant par la présence d'un très grand nombre de granulations graisseuses au sein du cytoplasme. Le noyau irrégulier occupe son siège normal à la base de la cellule.

Les croissants de GIANUZZI sont très développés et, à la suite de la double coloration par la safranine et le violet de gentiane, ils se colorent en violet très intense, de la même manière que les cellules caliciformes, qui n'ont pas encore évacué leur produit de sécrétion. Normalement ces croissants; propres aux glandes salivaires muqueuses, ne renferment pas de mucigène et ne fixent point le violet de gentiane. Nous pouvons donc en conclure *que ces parties constituantes de la glande sous-maxillaire du chat ont subi une dégénérescence muqueuse.*

Une altération de même nature se manifeste pour les autres glandes salivaires soumises à notre examen. La glande sous-maxillaire du cobaye sécrète à l'état normal un liquide séreux et muqueux. Elle est donc mixte ; aussi y trouve-t-on des alvéoles glandulaires du type séreux et d'autres du type muqueux. Chez le cobaye inoculé avec une culture du *B. botulinus*, on trouve quelques cellules appartenant aux alvéoles glandulaires séreuses, qui ont subi une dégénérescence muqueuse analogue à celle des croissants de GIANUZZI du chat. Les autres cellules



séreuses ont augmenté en volume ; leur noyau, arrondi à l'état normal et rapproché du centre du protoplasme, conserve sa forme régulière, mais est refoulé vers la périphérie de l'alvéole.

La partie muqueuse de cette glande n'a pas subi des modifications appréciables.

La glande sous-maxillaire des lapins intoxiqués se caractérise d'abord par une augmentation en volume des cellules sécrétantes. Si on compare ces dernières à celles d'une glande sous-maxillaire saine, on peut se convaincre que cette hypertrophie est produite par une extension du système alvéolaire du cytoplasme. Cette structure alvéolaire, déjà manifeste à l'état physiologique, s'accentue chez ces lapins, à la suite d'une accumulation d'un liquide clair, abondant à l'intérieur des espaces délimités par la charpente protoplasmique.

En même temps le noyau subit des modifications. Chez l'un de ces lapins, il offre une tendance à devenir irrégulier; chez l'autre, où l'activité glandulaire était encore plus prononcée, le noyau est toujours irrégulier, ratatiné, très chromatique et refoulé vers la périphérie de la cellule.

Enfin, la composition chimique de cette glande séreuse parait être modifiée. Des préparations appartenant au premier lapin, colorées par la safranine et le violet de gentiane, montrent un certain nombre d'alvéoles glandulaires, dont le cytoplasme fixe la safranine et se colore faiblement en rose, tandis que d'autres, et elles sont les plus nombreuses, se colorent légèrement en bleu violet, réaction qui est propre au mucigène. Chez le second lapin, toutes les alvéoles glandulaires prennent une teinte bleuatre.

Muscles. — Nous avons examiné : les muscles de l'œil d'un *cobaye* (inoc. avec culture non filtrée); les muscles de l'œil d'un *lapin*, du membre inférieur d'un *cobaye* (inoc. avec toxine); le muscle sterno-cleido-mastoïdien du *chat* 98. On constate des altérations des muscles de l'œil du cobaye et du lapin. Plusieurs fibres musculaires présentent une dégénérescence granulo-graisseuse très manifeste.

On n'observe rien de semblable pour le muscle cleido-sterno-mastoïdien du chat et pour les muscles de la cuisse du cobaye.

Iris du *singe* Z et du *lapin* 349. — N'offrent aucune altération appréciable.

Rétine et nerf optique du *chat* 70 et du *lapin* 349. — N'offrent aucune lésion appréciable.

Système nerveux central. — Le liquide fixateur, utilisé de préférence, a été l'alcool-formol dans la proportion de 10 p. de formol pour

90 d'alcool à 96°; on s'est également servi du milieu suivant que nous considérons comme le meilleur fixateur :

Eau distillée . . .	100
Bichlorure de mercure .	5
Chlorure de sodium .	3.

On prend 50 cc. de cette solution et on y ajoute 50 cc. de la solution suivante :

Eau	100
Ac. osmique . . .	1
Chlorure de platine .	1
Acide acétique glacial .	1.

Comme colorants, on a employé pour les pièces fixées au formol le bleu polychrome d'UNNA; pour les autres, la safranine ou la laque au fer et à l'hématoxyline d'HEIDENHAIN.

Les organes cérébro-spinaux, comme l'indique le tableau XXI, proviennent de *singes* et *chats*, inoculés avec le macéré du jambon suspect ou des cultures en bouillon, viande glycosés du *Bac. botulinus*. Plusieurs de ces animaux ont succombé à l'inoculation de cultures filtrées sur porcelaine ou de la toxine pure isolée par M. BRIEGER. Les tissus ont été enlevés avec le plus grand soin presqu'immédiatement après la mort. La plupart des animaux ont été sacrifiés par section des gros vaisseaux du cou.

Des lésions ont été constatées dans tout le système cérébro-spinal, mais elles présentent des différences notables de degré. *Elles sont presque nulles dans le cerveau, absentes dans les nerfs crâniens et très accusées dans la moelle épinière, moins prononcées dans le bulbe, la protubérance et les pédoncules.*

Dans la moelle épinière et dans le bulbe, elles affectent presque exclusivement la *substance grise antérieure et postérieure* (*noyaux moteurs des muscles des membres* et *noyaux moteurs bulbaires*), la première étant plus touchée que la dernière.

Ces lésions, considérées dans leur ensemble, sont très variables comme intensité; mais on trouve sur la même pièce les degrés les plus divers et il est possible d'en saisir la filiation. Nous décrirons tour à tour les lésions des cellules nerveuses et de leurs prolongements, puis celles des cellules névrogliques et des vaisseaux.

Cellules nerveuses. — Le premier degré de la lésion consiste dans la *raréfaction* et la *disparition* des éléments chromatophiles. Elle débute, dans la plupart des cas, à la périphérie de la cellule nerveuse, de sorte qu'on voit une zone plus ou moins complètement privée de corpuscules



TABLEAU XXI.

Nº D'ORDRE	ESPÈCE ANIMALE	PRODUIT ADMINISTRÉ	DOSE	DATE DE L'INOCULAT.	DATE DE LA MORT	MODE D'ADMINISTRATION
L	Singe (cercopithèque)	Culture bouillon glycosé du 23 mars	0,1 cc.	6 mai	*Sacrifié* le 8 mai	Injection sous-cutanée
Z	Singe (macaque)	Culture viande glycosée du 2 août	3 gouttes	9 septemb.	*Mort* le 13 septembre	Ingestion
3	Chat	Macéré non filtré	2,5 cc.	10 janvier	17 janvier	Injection sous-cutanée
23	Chat	Macéré phéniqué non filtré	2 cc.	11 février	20 février	Id.
77	Chat	Culture bouillon glycosé du 23 mars	5 cc.	6 mai	*Sacrifié* le 8 mai	Id.
63	Chat	Culture même bouillon filtré	10 cc.	6 mai	*Sacrifié le* 8 mai	Id.
64	Chat	Id.	5 cc.	6 mai	*Sacrifié* le 8 mai	Id.
79	Chat	Culture même bouillon non filtré	0,5 cc.	6 mai	*Sacrifié* le 19 mai	Id.
68	Chat	Culture viande anaérobie	1 cc.	5 août	*Sacrifié* le 8 août	Id.
69	Chat	Id.	5 cc.	5 août	*Sacrifié* le 7 août	Id.
72	Chat	Solution dans eau dist. de la toxine de BRIEGER	1 cc.	3 octobre	*Sacrifié* le 5 oct.	Id.

chromatophiles (FIG. 1). Cette lésion est habituellement moins accentuée dans la partie centrale de la cellule où l'on ne constate que la raréfaction des éléments chromatiques. Quelquefois cependant elle est beaucoup plus marquée autour du noyau et la couche périnucléaire a, en partie, disparu.

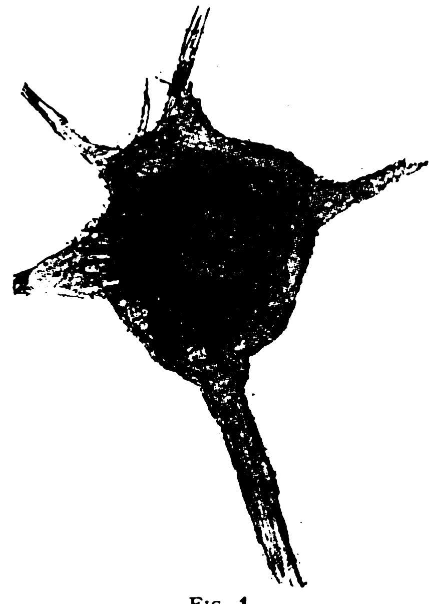


FIG. 1.

A un stade plus avancé, les corpuscules de NISSL sont réduits à des granulations de volume inégal et même transformés en une fine poussière (FIG. 2). Ces granulations, qui nagent dans le protoplasme de la cellule nerveuse, se colorent d'une façon moins intense que les éléments chromatophiles. A cette période, qu'on peut dénommer *phase de désintégration granuleuse* ou *de chromatolyse*, la cellule nerveuse a perdu son aspect strié, son volume est légèrement augmenté et les prolongements protoplasmiques sont tuméfiés. Cette lésion a été désignée autrefois sous le nom de *tuméfaction trouble*. Le noyau est central, mais son contour est souvent effacé, on n'y distingue plus qu'un point central fortement coloré, le nucléole.

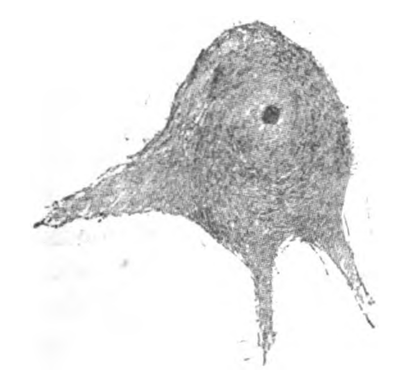


FIG. 2.

Le processus de dégénérescence continuant son évolution, on constate, dans une troisième période, la formation d'*aréoles* et de *lacunes* à l'intérieur de la cellule par destruction de la substance achromatique (achromatolyse). A ce moment le contour de la cellule nerveuse est sinueux, irrégulier. Les bords sont rongés par des cellules névrogliques hyperplasiées, comme nous l'indiquerons plus loin.

En opposition avec cette lésion de chromatolyse et de désintégration de la substance achromatique, il en existe une autre que nous rattachons à la *coagulation du protoplasme* de la cellule nerveuse, lésion fort semblable à celle que l'on trouve dans l'anémie expérimentale de la moelle. La cellule nerveuse a un aspect réticulé ou même aréolaire. On ne peut

plus distinguer l'individualité nette des éléments chromatophiles. Il est intéressant de remarquer que, malgré les lésions très étendues des cellules nerveuses, le noyau semble intact dans la plupart des cas; mais à son tour, il peut être atteint. La paroi est retractée, le réseau nucléaire désintégré et le nucléole plus ou moins atrophié.

Les lésions, jusqu'ici décrites, se retrouvent surtout dans la *moelle épinière*. Dans le *bulbe* et dans les *noyaux de la protubérance* et du *pédoncule*, elles sont moins avancées et restent limitées habituellement à la première ou à la deuxième période : raréfaction et diminution des éléments chromatophiles avec ou sans désintégration.

*C'est avec cet aspect qu'on trouve la lésion dans les noyaux de l'*HYPOGLOSSE, *dans le* NUCLEUS AMBIGUUS, *dans le* NOYAU DORSAL *du* PNEUMO-GASTRIQUE, *dans les* CELLULES DE PURKINJE *du* CERVELET. *Elles existent également dans le* NOYAU MÉDIAN A PETITES CELLULES DU MOTEUR OCULAIRE COMMUN.

Toutes ces lésions ont une signification très claire étant données la symptomatologie et les altérations histologiques des accidents d'Ellezelles et du botulisme.

Névroglie. — Parallèlement à ces lésions régressives des cellules nerveuses, il se développe dans les *cellules névrogliques*, qui se trouvent normalement au voisinage des premières, un processus progressif de multiplication. Leur noyau est hypertrophié. Quelquefois son réseau se présente sous forme de peloton; d'autres formes de karyokinèse n'ont pas été obserservées. Aussi pourrait-on admettre que la multiplication se fait par la voie directe. Les cellules névrogliques hyperplasiées, serrées les unes contre les autres, forment un chapelet quand la multiplication se fait dans un seul sens. Elles constituent des groupes ou des amas quand leur multiplication se fait dans des directions multiples. La prolifération des cellules névrogliques est visible déjà à un faible grossissement à l'aide duquel on constate, dans la substance grise antérieure et postérieure, une foule de petits points fortement colorés. Les cellules névrogliques multipliées jouent le rôle de neurophages; elles rongent, détruisent la substance de la cellule nerveuse, qui finit par être dévorée par ces éléments, dont la nutrition est très active.

Ce point mérite de fixer l'attention, car jusqu'à présent la plupart des auteurs, qui se sont occupés du mode de destruction des cellules nerveuses, ont accordé trop d'importance aux phagocytes leucocytaires dont le rôle semble bien réduit dans ce processus. L'action neurophage des cellules névrogliques a été constatée dans la plupart des pièces examinées et surtout dans la moelle du *chat* 63. Dans le bulbe, dans la protubérance et le pédoncule, leur action est beaucoup plus restreinte et

même il est rare de rencontrer une cellule névroglique attaquant les cellules nerveuses.

Lésions vasculaires. — Ces lésions, fréquentes surtout dans la moelle des *chats* 23, 79, 68 et 69, se présentent sous des aspects variés. Tantôt elles affectent la forme d'*hémorragies* autour des vaisseaux, tantôt elles constituent de petits foyers discrets, interstitiels, situés dans la substance grise. *Ces hémorragies se rencontrent dans la moelle, comme dans les noyaux bulbaires, et dans les noyaux du moteur oculaire commun. Dans la substance grise de la moelle les foyers sont situés à la base de la corne postérieure.*

Une lésion exceptionnelle, observée d'ailleurs pour la première fois, est l'*hémorragie intracellulaire.* Mais ce fait demande certaines réserves.

Au point de vue de leur intensité, les lésions cellulaires sont au maximum dans la moelle du *chat* 63, qui avait reçu 2 cc. de toxine, tandis que les lésions vasculaires et les hémorragies paraissent l'emporter dans les moelles des *chats* 24, 79, 68 et 69. Lésions cellulaires et lésions vasculaires sont moins accusées dans le système nerveux du *chat* 72 inoculé avec la toxine de Brieger; très marquées, au contraire, chez les *singes* L et Z et plus particulièrement dans les noyaux bulbaires. Elles ont été constatées dans les mêmes régions chez plusieurs *lapins.*

Quelle est la signification des lésions des cellules nerveuses constatées chez les animaux soumis à l'action du jambon d'Ellezelles ou des produits de culture du *Bac. botulinus?* — *On peut, sans hésitation, considérer ces lésions comme primitives, c'est-à-dire affectant tout d'abord la cellule nerveuse.*

Toutes les parties constituantes de la cellule, y compris le noyau, sont atteintes, mais à des degrés variables. L'altération des cellules nerveuses est plus prononcée, dans certains cas, à la périphérie, parce que après avoir franchi la paroi des capillaires, la toxine exerce tout d'abord son action sur la partie la plus externe. Plus tard, quand elle a envahi tout le corps cellulaire, l'altération est plus étendue.

Contrairement aux altérations secondaires, — c'est-à-dire celles qui retentissent sur la cellule nerveuse par l'intermédiaire des nerfs, — dans le cas présent, les lésions affectent des modalités différentes qu'on peut ramener à deux grands processus :

1° *Désintégration de la substance chromatique* ou *chromatolyse*, avec participation à cette altération de la substance achromatique;

2° *Coagulation du protoplasme cellulaire et de la substance chromatique*, ce qui lui donne l'aspect réticulé dont nous avons parlé.

Ce sont là des altérations qui se rencontrent dans la plupart des lésions primitives d'origine toxique ou bactérienne. Elles présentent par-



ticulièrement de l'analogie avec celles de la *rage expérimentale* (1). Sur des préparations de moelles de lapins, inoculés avec du virus rabique à l'institut PASTEUR, nous avons pu nous convaincre de cette parenté des lésions produites par la toxine du *Bacillus botulinus* et celles dues au virus rabique. Il y a aussi certaines différences, entre autres, la diffusion plus lente de ce dernier virus dans la cellule nerveuse, ainsi qu'on peut le constater dans les cellules où la lésion reste plus longtemps cantonnée à la périphérie. Le *type diffus* des altérations des cellules nerveuses se rencontre très rarement dans la rage. D'autre part, le poison du botulisme, dans son passage à travers les vaisseaux, produit la vaso-dilatation et l'hypérémie, quelquefois même une rupture des parois des vaisseaux, mais l'émigration des leucocytes est à peu près nulle et on n'en trouve pas une accumulation périvasculaire. Il n'en est pas ainsi de la rage où l'on peut voir assez souvent des nodules leucocytaires.

La *mort*, chez les animaux dont nous avons examiné les organes nerveux, est due vraisemblablement à un mécanisme identique à celui qui provoque les phénomènes mortels dans nombre d'intoxications et d'infections, telles que la rage, par exemple. En effet, des lésions dégénératives existent dans les noyaux moteurs du pneumo-gastrique, du spinal et dans ceux de la moelle qui donnent l'impulsion au muscle diaphragme, les lésions étant nettement accusées dans la région cervicale.

Ces lésions dégénératives des noyaux des divers nerfs rendent compte des phénomènes de parésie ou de paralysie motrice, constatés chez les animaux soumis à l'action du poison botulinique. La CHUTE DE LA LANGUE, *la* DILATATION PUPILLAIRE, *l'*IMPOTENCE *des membres sont autant de symptômes dépendant de la dégénérescence des cellules des noyaux correspondant aux muscles de ces organes.*

Il est à remarquer que ces lésions portent particulièrement sur la substance chromatique de la cellule nerveuse. Elles consistent, ainsi que nous l'avons dit, dans la désintégration ou la chromatolyse des éléments chromatophiles. Ce fait est pour nous une preuve en faveur de la conductibilité du courant nerveux par cette substance laquelle augmente également sa tension; toutefois on ne doit pas comprendre par là que le pouvoir conducteur ferait défaut à la substance achromatique. Du reste, cette substance est aussi altérée, particulièrement dans les cellules de la corne antérieure, à la région cervicale. Parfois on observe des

(1) MARINESCO : *Pathologie générale de la cellule nerveuse. Lésions secondaires et primitives.* — Presse médicale, n° 8, 1897.



lacunes dans cette substance à la suite d'une sorte de résorption. Quelquefois, on la trouve plus ou moins colorée. Cette lésion s'observe nettement dans les prolongements de certaines cellules nerveuses, surtout dans le noyau de l'hypoglosse du *chat* n° 63.

La *dilatation pupillaire* semble plus difficile à interprêter en raison de l'insuffisance de nos connaissances sur les noyaux pupillaires. On sait, en effet, qu'en dehors de l'action dilatatrice déterminée par l'excitation des fibres du sympathique, le moteur oculaire commun exerce une action constrictive sur le sphincter pupillaire; mais on n'est pas encore fixé sur le noyau d'origine des fibres constrictives. Sans doute, il fait partie de la masse des noyaux ou du noyau du moteur oculaire commun. — Mais où faut-il le placer? C'est ici que commencent les divergences entre les anatomistes. Sans entrer dans l'exposition des diverses opinions, il y a lieu de remarquer que les noyaux, ou tout au moins ceux qui président à la contraction des muscles lisses du globe oculaire, muscles iridiens et ciliaires, sont situés sur la ligne médiane, en dedans des noyaux des muscles striés de l'œil et au voisinage de l'aqueduc de Sylvius. *Or, dans quelques coupes de cette région on constate que les noyaux en question sont dégénérés.* Aussi, nous rapportons sans hésitation la dilatation pupillaire à leur dégénérescence. La seule objection que l'on pourrait faire, c'est que le ganglion ciliaire, intercalé sur le trajet du moteur oculaire commun et appartenant à ce nerf, n'a pas été examiné. Mais la dégénérescence des noyaux parle hautement en faveur du rôle qu'ils jouent dans le mécanisme de la dilatation pupillaire.

Nous insistons, en passant, sur la parenté clinique des symptômes constatés chez les animaux et chez l'homme dans les cas de botulisme et les manifestations de certaines maladies nerveuses encore mal connues. Les services, que peut rendre l'étude des phénomènes provoqués par la toxine du *Bac. botulinus* au point de vue de l'élucidation de leur nature, nous paraissent considérables.

La symptomatologie assez complexe des accidents d'Ellezelles et de l'intoxication botulinique se rapproche des phénomènes observés dans les *paralysies dites ascendantes* et dans une autre affection, moins bien connue au point de vue étiologique, la *polio-encéphalomyélite.* Dans un certain nombre de cas de ces maladies, on a trouvé des microbes et leur nature infectieuse ou toxique ne fait plus l'objet d'aucun doute. Mais si, au point de vue clinique, on peut admettre cette formule, il n'en est plus de même au point de vue des données positives, bactériologiques. La recherche des microbes, pratiquée dans certains de ces cas, a été négative. La toxine du *Bac. botulinus*, administrée par la voie di-



gestive, déterminant des paralysies multiples à marche progressive et présentant une certaine analogie avec la polio-encéphalomyélite et l'*asthénie bulbaire progressive* d'ERB (1), il y a lieu de se demander si, dans certains cas, l'absorption de toxines, introduites ou formées dans les voies digestives, ne serait pas capable d'expliquer la production de ces maladies chez l'homme.

IX. Le *Bacillus botulinus* se multiplie-t-il dans l'organisme des animaux?

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons cherché à démontrer que les accidents d'Ellezelles et très probablement le botulisme, étaient bien de nature toxique et méritaient, partant, la dénomination d'*empoisonnements alimentaires* arbitrairement donnée jusqu'ici à toutes les formes morbides que peut déterminer l'ingestion de certains aliments. Il nous a semblé très vraisemblable, en effet, que le jambon incriminé devait ses redoutables propriétés à un poison, dont il était imprégné, sans aucune intervention de microbes qui se seraient multipliés dans le corps des animaux inoculés et y auraient fabriqué des produits toxiques nouveaux.

En possession du micro-organisme, auquel nous attribuons la formation de cette toxine, nous nous sommes trouvé en mesure d'aborder plus fructueusement la question de savoir si les animaux, auxquels on administre des cultures du *Bac. botulinus*, succombent à une infection ou à une simple intoxication. Il nous reste à résumer les observations et les expériences prouvant l'absence de toute prolifération de ce microbe dans l'économie.

Mais, auparavant, citons quelques expériences qui mettent en évidence l'existence, dans les produits de culture, d'une toxine très active et exerçant sur les animaux des effets identiques à ceux provoqués par les inoculations de microbes bien vivaces.

Dans deux séries d'essais parallèles, nous avons administré par les diverses voies à des espèces animales variées des doses correspondantes d'une culture, dépouillée de tous microbes par filtration, et du même produit contenant encore les bacilles innombrables dont elle s'était peuplée. Le tableau XXII résume les résultats de ces deux séries d'essais.

(1) Cf. WIDAL et MARINESCO : *Paralysie bulbaire asthénique descendante, avec autopsie (syndrôme d'Erb).* — Presse médicale, n° 30, 1897.



TABLEAU XXII.

A. — Voie sous-cutanée.

	CULTURE (1) NON FILTRÉE				CULTURE FILTRÉE			
DOSE EN CC. PAR K°	N° D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE		N° D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE	
56	56	Chat	30 h.		63	Chat	48 h.	
12	62	»	2 j.		64	»	2 j.	
71	57	»	8 j.		65	»		Sacrifié le 8e jour, mourant
0,5	61	»	7 j.	Mort pend. la nuit !	66	»	8 j.	Mort le mat. du 8e j.
0,1	62	»	13 j.	»	67	»	12 j.	Mort à 4 h. soir
2	70	Rat (2)	24 h.	»	80	Rat	24 h.	Mort à 12 h. lendem.
1	71	»	36 h.		81	»	36 h.	
0,5	72	»	48 h.		82	»	3 j.	
0,1	73	»	3 sem.	Pattes post. paralysées. Rauque. Pup. énormes, ecchymoses sous-conjonctivales	83	»	12 j.	Symptômes identiques à ceux du n° 73
0,05	74	»			84	»	3 sem.	Mort par cachexie ou accident (?)
1	75	Pigeon	12 h.	Mort, la nuit	85	Pigeon	12 h.	
0,5	76	»	12 h.	»	86	»	12 h.	
0,1	77	»	3 j.	Sympt. très caractéristiques	87	»	4 j.	Paralysies typiques
0,05	78	»	8 j.	»	88	»	5 j.	»
0,01	79	»		Paralysé des ailes pendant 3 semaines ; a survécu	89	»		» a survécu
20		Chien		Suppuration locale				
10		»		Rien !		Chien		Intra-veineux en une fois 10 cc. Aucun symptôme apparent !
5		»		Rien !				
30		Poule		15 cc. en deux fois		Poule		Aucun effet
10		»						
5		»						

(1) Culture en bouillon glycosé avec chaux, etc., du 23 mars, ensemencée avec cult. gélatine du 12 févr. de Rate Ellezelles. Mise en expérience après 4 semaines à 30°.
(2) Rats dits de Zanzibar, poids moyen 150 grammes.

SUITE DU TABLEAU XXII.

DOSE EN CC. PAR Ko	CULTURE NON FILTRÉE				CULTURE FILTRÉE			
	No D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE		No D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE	
0,1	223	Lapin	12 h.		253	Lapin	12 h.	
0,01	224	»	12-18h.		254	»	12 h.	
0,001	225	»	24 h.		255	»	24 h.	
0,001	226	»	26 h.		256	»	36 h.	
0,0005	227	»	38 h.		257	»	36 h.	
0,0005	228	»	36 h.		258	»	46 h.	
0,01	229	Cobaye fem.	28 h.		259	Cobaye mâle	48 h.	
0,001	230	Cobaye mâle	4 j.	Prolapsus de la verge pend. 2 j.	260	»	8 j.	Prolapsus de la verge pend. 4 j.
0,001	231	»	3 j.		261	»	6 j	
0,0005	232	Cobaye fem.			262	Cobaye fem.		
0,0005	233	»			263	»		
0,01	234	Souris (1)	8 à 10 h.		264	Souris	10 h.	
0,001	235	»	12 h.	Morte nuit suiv.	265	»	12 h.	Morte nuit suiv.
0,001	236	»	12 h		266	»	12 h.	
0,0005	237	»	24 h.		267	»	18 h.	
0,0005	238	»	24 h.		268	»	24 h.	
0,00025	239	»	24 h.		269	»	24 h.	
0,00025	240	»	36 h.		270	»	36 h.	
0,0001	241	»	36 h.		271	»	36 h.	
0,0001	242	»	48 h.		272	»	48 h.	
0,000005	243	»		Aucun dérangement	273	»	3 j.	Sympt. de parésie du train post.
0,000005	244	»	3 j.		274	»	4 j.	
0,000001	245	»	13 j.	Mortes dans marasme	275	»	16 j.	Mortes dans marasme
0,000001	246	»	18 j.		276	»	12 j.	
0,1 (2)	S	Singe	10 h.	Symptôm. presque foudroyants. Inoculé à 6 h. soir, trouvé froid à 8 h. mat. le lendemain				
0,01	T	»	40 h.		P	Singe	42 h.	Sympt. très accusés
0,0005 0,001 0,001	V	»		Symptôm passagers à la dose de 0,001, nuls à 0,0005	L	»		0,0005 0,0005

(1) Les souris pesaient en moyenne 15 grammes.
(2) Dosage approximatif. Ces singes de même race pesaient 2500 grammes au moins.

SUITE DU TABLEAU XXII.

B. — Ingestion.

DOSE EN CC. PAR K°	CULTURE NON FILTRÉE N° D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE		CULTURE FILTRÉE N° D'ORDRE		DURÉE DE SURVIE	
0,1	249	Lapin		Pas de sympt. apparents	301	Lapin		Aucun sympt. apparent
0,1	250	»		»	302	»		»
0,5	251	»		»	303	»	21 j.	»
1,5	252	»	20 j.	Mort dans marasme	304	»	23 j	»
5	253	»	20 j.	»	305	»	21 j	Lés. d'entérite intense, chronique
10	254	»	3 j.	Sympt. caractér. lésions gastriques peu graves	306	»	48 h.	Sympt. caract. apr. 24 h. Lés. peu prononcées.
20	255	»	48 h.	Sympt. aigus; nombr. ecchymoses dans estom.	307	»	36 h.	Sympt. suraigus, mort en 36h. Lés. peu prononcées
40	256	»	24 h.	Hoquets, vomissements de mat. blanchâtres. Mort la nuit, lésions gastriques prononcées	308	»	48 h.	Bave sanguinolente. Lésions graves, ecchymoses, opacificat. des parois gastriques
0,05	277	Cobaye		Pas mal. en apparence	309	Cobaye		A survécu
0,05	278	»	8 j.	Muq. rouge foncée, pas d'hém.	310	»		Prolapsus de la verge pendant 18 j., remis!
0,1	279	»	29 h.	Estom. vide, liq. séro-sanguinol. Muq. injectée Çà et là points hémorr. noirâtres	311	»		A survécu (?) sans être indisposé
0,1	280	»	24 h.	Entérite hémorr. sang noir plein intestin. Muq. stom. très injectée, nombr. points noirâtres	312	»	38 h.	Lésions stom. graves Nombr. points hémorr.
0,25	281	»	24 h.	»	313	»	24 h.	Lés. d'hyperémie prononcées. Estomac plein
0,25	282	»	18 h.	Lésions peu prononcées Estomac plein	314	»	22 h.	»
0,5	283	»	24 h.	Lésions très graves, points noirs nombreux	315	»	24 h.	»
5	284	»	12 h.	Hyperémie gastr. Mort la nuit	316	»	12 h.	Mort la nuit. Pas de lésions graves
5	285	»	10 h.	»	317	»	10 h.	»
5	286	»	12 h.	»	318	»	12 h.	»
0,01	287	Souris	8 j.	Morte dans marasme	319	Souris	10 j.	
0,01	288	»	15 j.	»	320	»	12 j.	
0,05	289	»		A survécu, mal. pend. 8 j.	321	»		A survécu (?)
0,05	290	»	2 j.		322	»	8 j.	
0,1	291	»	12 h.	Morte dans la nuit	323	»	12 h.	Morte dans la nuit
1	292	»	»	»	324	»	12 h.	»
5	293	»	»	»	325	»	12 h.	»
0,1	294	Rat blanc		Pas d'appar. de maladie	326	Rat blanc		Pas malade
0,5	295	»		»	327	»		»
1	296	»		»	328	»		»
2	297	»		»	329	»		»
5	298	»		»	330	»		»

1. Les résultats de ces expériences établissent clairement qu'il n'existe aucune différence dans l'activité des produits de culture filtrée et non filtrée; à bien peu de chose près la toxine tue aux mêmes doses que les microbes vivants et après le même temps d'incubation. Les deux produits ont une limite d'activité qui ne diffère pas sensiblement, comme on peut le voir surtout chez les animaux résistants : *chats*, *pigeons*, *rats*. En outre, il est manifeste que l'intensité des troubles pathologiques est sensiblement proportionnelle, pour les deux séries, à la dose administrée.

2. On observe de part et d'autre les mêmes phénomènes morbides, les mêmes paralysies motrices plus ou moins complètes, frappant certains groupes musculaires innervés par des nerfs crâniens, d'où par exemple, chez les *chats*, inoculés avec le produit sans microbes, les manifestations si caractéristiques observées après injection du macéré du jambon et de cultures vivantes : mydriase prononcée, hypersécrétion d'une bave épaisse, prolapsus lingual, aphagie, aphonie, etc.

3. Il est bien prouvé, enfin, que les doses les plus minuscules de la culture (0,00005 cc. chez la *souris*) contenaient une quantité de toxine suffisante pour provoquer la mort rapide des animaux.

A priori, rien n'oblige donc à faire une part, la plus restreinte possible, à du poison formé dans l'économie même des animaux succombant à l'inoculation de cultures vivantes. Contre cette hypothèse on peut, au surplus, invoquer des faits qui constituent des preuves directes ou indirectes de l'absence de multiplication du *Bac. botulinus* au sein de l'organisme.

a. L'*examen microscopique* du suc des organes (foie, rate, reins, glandes salivaires), du sang, etc., étalés sur lamelle, des coupes histologiques du foie, de la rate, des reins, de la moelle osseuse, etc. colorées par les meilleurs procédés, a mis en évidence un premier fait : *chaque fois que la recherche microscopique a eu pour objet des produits frais, prélevés peu d'heures après la mort, aucun micro-organisme n'a été constaté dans les tissus et les humeurs quelque considérable qu'ait été le nombre de bacilles anaérobies inoculés et quel qu'ait été leur mode d'introduction dans l'économie.*

Les *exsudats locaux*, le *pus*, etc., après injection sous la peau, dans le péritoine, etc., de cultures luxuriantes ont également été trouvés, pour un très grand nombre des cas, entièrement privés de microbes. Lorsqu'on les soumet à l'examen quelques heures, trois ou quatre, après l'inoculation, on n'y rencontre plus que de très rares bacilles, se colorant imparfaitement et de forme irrégulière, et des spores d'apparence normale. Jamais nous n'avons pu observer le moindre indice d'une multiplication sur place.

En puisant les liquides exsudés à des intervalles rapprochés, à partir d'un quart d'heure après une injection d'un à deux cc. d'un fond de culture jeune en gélatine dans le péritoine d'un *cobaye*, par exemple, on peut se rendre compte de la rapide disparition des microbes. *Au bout d'une demi-heure déjà, les phagocytes, extrêmement nombreux, se montrent criblés de bactéries plus ou moins déformées et peu reconnaissables; ils sont littéralement farcis de spores.* Les bâtonnets et les spores libres, déjà après une à deux heures, sont extrêmement rares; les bacilles sont pâles, irréguliers, vacuolisés. Après trois à six heures, les organismes englobés ne se colorent guère plus et semblent partiellement digérés ou détruits.

Les cultures en bouillon, en gélatine, filtrées, ne manifestent, d'ailleurs, aucune action répulsive sur les cellules migratrices. Au contraire, elles jouissent de propriétés chimiotaxiques positives des plus énergiques (*cobaye, lapin*). *Après 18 heures de séjour sous la peau, dans le péritoine, les tubes capillaires sont bourrés de phagocytes sur toute leur longueur.* Plusieurs auteurs ont constaté que la *toxine tétanique* et celle du *vibrion septique* n'attirent aucunement les leucocytes. Il existerait donc une différence fondamentale, à ce point de vue, entre les différentes toxines.

Le BAC. BOTULINUS *se comporte dans les tissus, le sang, etc., comme le saprophyte le plus inoffensif, comme le vulgaire bacille du foin, entre autres.* Livré sans défense aux processus défensifs de l'économie, il fournit un exemple classique des phénomènes phagocytaires.

b. D'autre part, l'insuccès fréquent de la *mise en culture des organes* empruntés à des animaux récemment décédés, prouve aussi la facilité très grande avec laquelle l'économie vivante se débarrasse des innombrables microbes qu'on y a introduits. *Les exsudats eux-mêmes, après une injection sous-cutanée très abondante, ne fournissent que de rares colonies quand on les met en culture six à douze heures après l'inoculation.*

Il va de soi que, dans un certain nombre de ces essais, des plaques ensemencées avec des fragments volumineux de foie, de rate, etc., ont donné des colonies en nombre plus ou moins considérable. On ne comprendrait pas que les spores inoculées par millions soient toutes détruites en une douzaine d'heures. Mais, de toute façon, le nombre restreint de colonies, trouvées après une large inoculation intraveineuse, notamment dans le foie, la rate, suffit déjà pour donner à croire qu'il n'y a pas de multiplication notable du *Bac. botulinus* dans les parenchymes pendant la vie des animaux.

Il n'en est plus de même quand on institue des cultures avec du sang, des tissus *pris sur les cadavres 24 heures après décès* ou lorsqu'on place les organes, le foie, la rate à l'incubateur entre 30 et 35° pendant 12 à 18 heures. Dans ces cas, les microbes ont manifestement

pullulé : des produits, qui, mis en culture quand ils étaient frais, ne donnaient que de bien rares colonies, en fournissent alors généralement d'innombrables.

c. Non seulement le bacille d'Ellezelles ne prolifère pas dans le sang et les organes pendant la vie, mais même dans le *canal intestinal* il ne semble pas se développer d'une manière apparente.

Nous avons examiné le contenu de l'intestin grêle et du cœcum de très nombreux *cobayes*, *souris*, *singes*, etc., morts ou sacrifiés après avoir ingéré des quantités parfois considérables de cultures non filtrées. Ni sous le microscope, ni par la culture nous n'avons pu nous convaincre d'une réelle prolifération dans le tube digestif. Chez des *cobayes*, qui avaient succombé en 18 à 24 heures à l'introduction par la sonde de plusieurs cc. de cultures très riches en microbes, les liquides intestinaux présentaient leur aspect habituel sous le microscope. En tout cas, ils ne contenaient qu'un très petit nombre de bactéries de la taille du *Bac. botulinus*, à côté de spores plus ou moins abondantes. Généralement même, ces grands bacilles se coloraient mal, paraissaient gonflés, grenus et entourés d'un halo clair, comme s'ils étaient à moitié digérés; ils offraient, en un mot, des signes manifestes de dégénérescence.

Nous avons introduit directement dans une anse intestinale isolée, chez trois lapins, une dizaine de gouttes du dépôt floconneux d'une culture en gélatine. Le contenu de l'anse, examiné 12 et 24 heures après l'injection, n'a montré aucune prédominance de grands bacilles. Au contraire, ils y étaient très rares 12 heures déjà après l'injection, déformés et involués. Les spores ne présentaient aucune apparence de germination.

d. A côté de ces constatations directes, on peut encore invoquer une série d'expériences qui plaident péremptoirement contre l'hypothèse d'une multiplication de notre bacille, pendant la vie, en un point quelconque de l'organisme des lapins, cobayes, etc.

Nous avons insisté sur la proportionalité manifeste qui existe entre la quantité du produit de culture inoculée et les effets obtenus, quand on a affaire à des animaux peu réceptifs. Ainsi, on peut injecter presque impunément 0,1 à 0,05 cc. d'une culture très active, contenant 3 à 4 millions de spores, aux chats, alors qu'une dose double ou triple produit toujours la mort en sept à huit jours. D'autre part, certaines cultures ont pu leur être injectées sous la peau à toutes doses, pour ainsi dire, bien qu'elles étaient peuplées d'organismes très vivaces. Nous avons donné à des chats jusque 40 et 60 cc. de certaines cultures en gélatine au formiate, etc. sans rien déterminer d'autre qu'une suppuration plus ou moins étendue.

Mais les faits que nous venons de citer ne permettent pas encore de refuser d'une manière absolue tout pouvoir infectieux au *Bac. botulinus* Peut-être ne se multiplie-t-il qu'à la faveur de conditions locales et générales qui n'ont pas été réalisées dans nos expériences. Etant donnée l'extrême activité de sa toxine, une prolifération très limitée, passagère sur place ou dans un organe quelconque, pourrait passer facilement inaperçue bien qu'elle suffise à donner lieu à une infection mortelle.

Pour exclure avec certitude l'intervention des microbes dans les phénomènes observés à la suite de l'inoculation de quantités infinitésimales de cultures, et établir à l'évidence combien le rôle de la toxine, qui résulterait de leur multiplication *intra vitam*, doit être nul, il fallait instituer de nouvelles expériences en recourant à divers artifices.

Nous avons cherché d'abord à dépouiller les cultures de leurs principes toxiques tout en conservant aux microbes leurs facultés végétatives, leur activité vitale normale. — D'autre part, nous nous sommes efforcé de soustraire les micro-organismes aux actions destructives qu'ils rencontrent au sein de l'économie.

Il est clair que si les cultures se montrent sans action aucune dans ces conditions, même à des doses dix fois, cent fois plus considérables que la dose léthale minima habituelle, le *Bac. botulinus* n'a pas pu se reproduire dans les tissus ou, tout au moins, il est incapable d'y fabriquer des quantités appréciables de sa toxine.

Pour éliminer l'action de la toxine, divers procédés pouvaient être employés.

A. Le plus simple est celui dont MM. Vaillard et Rouget (1) ont tiré parti dans leurs recherches sur le bacille du tétanos. Il consiste à laver les microbes sur un filtre de porcelaine jusqu'à ce que la toxine, dont ils sont imbibés, ait été complètement enlevée par le courant d'eau.

Nous avons procédé pendant *douze jours* au lavage de fonds de culture en gélatine contenant de très nombreuses spores. L'enduit de la bougie, réparti dans 30 cc de bouillon, donnait 1.100.800 colonies par cc.

Avant lavage, le produit de culture tuait un *chat* en deux jours à la dose de 1 cc. Les *lapins* succombaient en 36 à 48 heures par inoculation sous-cutanée d'une dose de 0,001 cc. seulement. Enfin, la toxicité du liquide, dans lequel les spores avaient été, après leur lavage, mises en suspension, s'est montrée nulle. Après 48 heures de macération

(1) *Contribution à l'étude du tétanos.* — Ann. de l'Inst. Pasteur, n° 6, 1892.

dans 30 cc. de bouillon, le liquide a été filtré sur porcelaine et inoculé à un *lapin* à la dose de 10 cc. L'animal n'a pas cessé d'augmenter régulièrement en poids.

Une injection de ces spores lavées, à la dose de 5 à 10 cc., est restée sans effet sur les chats. — 0,1 cc. du liquide sporifère, inoculé à deux lapins, n'a provoqué aucun trouble chez ces animaux si sensibles.

Les cultures lavées n'étaient, cependant, pas absolument privées de principes toxiques. Le protoplasme des microbes devait en contenir encore une certaine quantité. En effet, les spores lavées, après avoir été tuées par un contact avec du chloroforme, donnaient encore la mort en quelques heures à des *lapins* à dose élevée (voir : *Tableau XXIII*).

Nous avons refait cette expérience plusieurs fois et continué le lavage pendant plus de *trois semaines*, sans parvenir à débarrasser les spores des dernières traces de toxine qu'elles renfermaient.

B. S'il est difficile d'obtenir par des lavages très prolongés des microbes privés de toxine, on peut obtenir par d'autres procédés des cultures bien peuplées dans lesquelles le poison n'existe qu'en quantité négligeable.

Il suffit pour cela de recourir à des cultures (anaérobies) en bouillon ordinaire ou additionné de formiate, tenues à une température un peu élevée, au voisinage de 37°. Nous avons administré 10 à 20 cc. de ces cultures à des *cobayes* avec leur nourriture habituelle, d'autres fois avec du bouillon glycosé, après préparation des voies digestives par une injection intra-stomacale de 5 cc. de solution saturée de carbonate sodique, etc. Presque tous les animaux ont survécu et chez aucun d'eux on n'a pu constater la moindre prédominance dans le contenu intestinal d'un microbe qui aurait pu s'identifier avec le *Bac. botulinus*. Ces mêmes cultures ne tuent le *lapin*, en injection sous-cutanée, qu'à la dose massive de 0,1 à 0,5 cc.

C. Il existe, d'autre part, des moyens sûrs pour enlever toute toxicité aux produits de culture.

Un des plus simples est l'emploi d'une température élevée, mais compatible avec la conservation de la vitalité des microbes sporulés.

En mettant au bain-marie à 58°, pendant 3 heures, des cultures en bouillon, en gélatine, etc. renfermées dans des tubes capillaires scellés, on obtient des produits dont l'activité est déjà réduite. Les *lapins* survivent à l'injection sous-cutanée de la dose minimale ordinaire, mais à une dose dix fois plus forte ils succombent dans les délais normaux.

TABLEAU XXIII.

Spores lavées du 18 février au 30 février.

Nombre de colonies par cc. { avant lavage : 3—4.000.000.
{ après lavage : 1.100.800.

AVANT LAVAGE					APRÈS LAVAGE				
N° D'ORDRE	DOSE P. CC.		DURÉE DE SURVIE	OBSERVATIONS	N° D'ORDRE	DOSE P. CC.		DURÉE DE SURVIE	OBSERVATIONS
				Inoculation sous-cutanée					
	1	Chat	2 j.	Sympt. habit.		10	Chat		Aucun effet
	0,5	»	6 j.			5	»		»
776	0,01	Lapin	36 h.			1	»		»
777	0,01	»	36 h.		780	0,1	Lapin		»
778	0,001	»	24 h.		781	0,1	»		»
779	0,001	»	24 h.		782	0,5	»	36 h.	Après addition de chloroforme
					783	1	»	24 h.	
					784	2	»	36 h.	
				Ingestion					
785	0,1	Cobaye	2 j.		789	0,1	Cobaye		
786	0 1	»	24 h.		790	0,5	»		
788	2	»	24 h.		791	2	»		
					792	2,5	»		Mort par accident, pas de lés. caract. à l'autopsie
					793	5	»	4 sem.	
					794	5	»	4 sem.	

Chauffées à 70°, pendant une heure, ces cultures sont devenues presque inactives. La mort n'est déterminée que par des quantités considérables, allant jusque 5 cc. Un seul lapin sur quatre est mort après plusieurs semaines dans le marasme (voir : *Tableau XXIV*).

Les cultures, privées de microbes par filtration, peuvent aussi être injectées en énormes quantités sans produire de graves symptômes d'intoxication quand on les a portées pendant une heure à 70°. Elles ne tuent au bout de trois à quatre jours, qu'à la dose vraiment colossale de 10 cc. Trois *lapins*, inoculés avec 0,5, 1, 2 cc. ont conservé leur poids,

A 80°, après une demi-heure et même après un quart d'heure, les bouillons, comme les cultures en gélatine, agar, etc., sont rendus presque complètement inertes et en même temps les cultures sont stérilisées.

Les résultats de plusieurs séries d'essais analogues ont été parfaitement nets : les cultures non filtrées et filtrées, dont la dose léthale avant chauffage était de 0,01 par kilogr. de *lapin*, sont à peu près sans action sur cet animal après avoir été chauffées à 70° pendant une heure. Des doses cinq cents fois mortelles restent sans effet quand on les introduit sous la peau.

Mais ces expériences ne sont démonstratives qu'à la condition de prouver que les spores du *Bac. botulinus*, après avoir subi une température de 70° pendant une heure, sont encore *capables de germer et de produire leur toxine.*

Or, à cette température, non seulement les microbes adultes périssent sûrement, mais les spores pourraient avoir perdu de leur vitalité.

La numération sur plaque, dans une de ces expériences, avait établi qu'un assez grand nombre de micro-organismes avaient disparu par le chauffage; un cc. d'une ancienne culture sporifère en gélatine donnait avant chauffage 252,000 colonies. Après une heure à 70°, il n'en restait plus que 151,000, soit une diminution des 2/5 environ.

Ces spores chauffées sont-elles encore susceptibles de se développer normalement; donnent-elles naissance à une toxine abondante dans des milieux appropriés? — Semées en gélatine glycosée, dans des bouillons glycosés, elles ont fourni entre 20 et 30° des cultures abondantes, douées d'une activité normale. Il n'en est pas de même quand les milieux, agar ou bouillon, sont mis à 38°,5; aucun développement n'y apparaît plus.

Il semble donc qu'à la température de 70°, au bout d'une heure, la vitalité des spores du *Bac. botulinus* est déjà sérieusement entamée. L'absence de leur germination, dans les conditions dysgénésiques que leur offre l'organisme des animaux, s'expliquerait fort simplement dès lors et ces expériences perdent considérablement de leur valeur.

D. Les alcalins, le bicarbonate sodique même, détruisent la toxine botulinique, comme ils rendent inertes le poison du jambon d'Ellezelles. En faisant macérer des spores dans une solution alcaline assez faible pour ne pas entamer leur vitalité, et en combinant avec cette macération l'action d'une température plus ou moins élevée, nous sommes parvenu à obtenir des spores dénuées de toute toxicité et encore parfaitement vivaces.

TABLEAU XXIV.

Spores à 70° pendant une heure { nombre de col. par cc. avant chauffage : 252.000
» » » après chauffage : 151.000

AVANT CHAUFFAGE					APRÈS CHAUFFAGE				
N° D'ORDRE	DOSE EN CC.		DURÉE DE SURVIE		N° D'ORDRE	DOSE EN CC.		DURÉE DE SURVIE	
Inoculation sous-cutanée									
632	0,01	Lapin	36 h.		636	0,5	Lapin		
633	0,01	»	24 h.	Mort la nuit le lendemain	637	1	»		
					638	2	»		
634	0,1	»			639	5	»	22 j	
635	1	»							
	5	Chat	12 j.	Symptômes caractéristiq.		10	Chat		Aucun effet, localem. rien!
						10	»		
Ingestion									
660	2	Cobaye	24 h.	Mort la nuit	663	10	Cobaye	30 j.	Diarrhée persist. apr. 10 j.
661	1	»	24 h.	»	664	5	»		Aucun sympt.
662	0,1	»	48 h.	»	665	5	»		Id.
					SPORES CHAUFFÉES MÊLÉES A AGAR GLYCOSÉ				
					676	2	Lapin	9 j.	Forte diarrh. pas de sympt. caractérist.
					677	2	»		
					678	2	»		
					679	2	»	4 sem.	Mort par coccidiose
					680	5	Cobaye		
					681	1	»		
					682	2	»		
					683	2	»		
					684	2	»		
					695	2	»		
					697	1	»		
					698	1	»		
					699	1	»		
					INJ. INTRA STOMAC. AP. ADM DE CARB SODIQUE				
					710	5	Cobaye	12 j.	
					711	2	»		
					712	0,1	»		

Nous résumons rapidement les résultats de ces expériences (voir : *Tableau XXV*). — Un mélange à volume égal de liquide sporifère (cult. gélatine de quatre semaines) et d'une solution saturée de bicarbonate sodique, 24 heures après sa préparation, a été porté pendant deux heures à 50°. Avant chauffage, le mélange contenait 380, 920 spores par cc., après 329, 600 : diminution, en somme, minime. Pour nous assurer de la conservation de leur vitalité, nous avons inoculé parallèlement dans de la gélatine des spores alcalinisées et chauffées et des spores non chauffées. Le développement de ces cultures a été le même ainsi que leur toxicité. Des cultures dans de la viande de porc glycosée, avec et sans barbottage d'H., se sont montrées très actives. La culture anaérobie filtrée tuait le *lapin* au 0,0005 cc. en 24 heures et un *chat* à la dose de 0,1 cc. en huit jours avec tous les symptômes habituels.

La meilleure preuve, que l'on puisse donner de la conservation intégrale du pouvoir toxicogène de ces spores, nous est fournie par le fait suivant. Nous injectons 2 cc. de liquide sporifère à un *lapin* dans les veines et tuons l'animal quatre heures plus tard. Un gros fragment de son foie, mis à l'incubateur à 35° pendant 24 heures et fourmillant de bacilles sporulés typiques, est émulsionné avec du bouillon. Deux *lapins*, inoculés avec 0,5 cc. de cette émulsion filtrée sur porcelaine, meurent en moins de 24 heures avec de la parésie générale, de la bave, etc. Un autre a succombé en 3 jours à une dose de 0,1 cc.

Les cultures sur agar à 37° et 38°,5 se sont développées et ont fourni des gaz assez abondants; elles ne différaient pas des cultures ensemencées avec des spores normales, etc.

Or, les spores, qui avant tout traitement tuaient en moins de 48 *heures le lapin à la dose de* 0,001 *cc., ne provoquent plus, après avoir été alcalinisées et chauffées, même* A DOSE CENT FOIS PLUS ÉLEVÉE, *aucun symptôme ou déterminent seulement de la cachexie mortelle en deux ou quatre semaines. Un* lapin, *ayant reçu sous la peau* 2 *cc., soit* DEUX MILLE FOIS LA DOSE LÉTHALE *en* 48 *heures, a survécu cinq semaines.*

Quatre souris *ont été inoculées avec* 0,1 *cc. et aucune n'a succombé; à la dose de* 0,5 *cc., elles sont mortes tardivement, après plusieurs jours seulement.*

Ces spores alcalinisées et chauffées peuvent aussi être administrées par la voie digestive en quantité considérable. Les *cobayes* ont pu manger, sans être dérangés, du pain humecté avec 5 et 10 cc. de liquide sporifère, dont 0,1 cc., avant alcalinisation, suffisait pour causer la mort en 4 jours au plus tard avec des symptômes typiques.

TABLEAU XXV.

Spores alcalinisées et chauffées à 50° { avant chauffage : 380,920 col. p. c.c. — après chauffage : 329,600 col. p. c.c.

AVANT CHAUFFAGE					APRÈS CHAUFFAGE				
N° D'ORDRE	DOSE EN CC.		DURÉE DE SURVIE		N° D'ORDRE	DOSE EN CC.		DURÉE DE SURVIE	
				Injection sous-cutanée					
790	0,1	Lapin	24 h.	Sympt. typiq.	794	0,1	Lapin		Aucun effet
791	0,01	»	24 h.	»	795	0,5	»		»
792	0,001	»	30 h.	»	796	1	»		»
793	0,001	»	36 h.	»	797	2	»	5 sem.	Cachex.diarh.
					808	1	Cobaye		Survit
					809	5	»	5 j.	
	0,001	Souris	24 h.	Sympt. typiq.		0,1	Souris		Aucun effet
	0,0005	»	24 h.	»		0,1	»		»
	0,0005	»	36 h.	»		0,1	»		»
	0,0001	»	36 h.	»		0,1	»		»
	0,0001	»	48 h.	»		0,25	»		»
						0,25	»	9 j.	Cachexie
						0,5	»	12 j.	»
						0,5	»	12 j.	»
					SPORES ET CARB. SODIQUE A 10 0/0 P. ÉG.				
					810	0,1	Lapin		Suppuration et gangrène
					812	0,5	»		Aucun effet
					813	0,1	»		»
					SPORES ET AC. LACTIQUE A 1 : 5, P. ÉG.				
					814	1	Lapin		Aucun effet
					815	0 5	»		»
					816	1	»		»
					SPORES ET AC. PHÉNIQUE A 5 0/0, P. ÉG.				
					817	1	Lapin	3 sem.	Cachexie. Pas de lésions
					818	0,5	»		Aucun effet
					819	0,1	»		»
					SPORES ET M. PRODIGIOSUS, P. ÉG.				
					820	1	Cobaye		Aucun effet
					821	0,5	»		»
					822	0,1	»		»
					SPORES ET M. TÉTRADE, P. ÉG.				
					823	1	Cobaye		Aucun effet
					824	0,5	»		»
					825	0,1	»		»

On peut donc admettre, avec une entière certitude, que les cultures alcalinisées avec du bicarbonate et chauffées à 50°, sont restées sans effet bien qu'elles contenaient de très nombreuses spores, douées du pouvoir de fabriquer une toxine extrêmement puissante. Introduits sous la peau ou dans l'estomac, les microbes, privés de leur principe toxique, se sont montrés incapables de donner naissance dans l'économie vivante à la quantité infinitésimale de poison nécessaire pour tuer une *souris.*

Mais, on doit se demander pourquoi des organismes nombreux et parfaitement actifs ne se sont pas multipliés dans les tissus ni même dans le milieu intestinal.

A priori, leur absence de développement dans les tissus semble devoir tenir à des causes variées, agissant dans le même sens : à un haut degré de saprophytisme du *Bac. botulinus*, qui ne lui permet pas de s'accommoder facilement aux conditions d'existence que lui offrent les milieux animaux; aux actions protectrices dont l'organisme vivant dispose pour immobiliser et détruire des microbes livrés sans défense à son pouvoir.

Le concours des circonstances du premier ordre est certain : nous avons déjà insisté à diverses reprises sur les conditions de vie peu favorables que notre bacille rencontre dans l'économie des animaux à sang chaud. Il est vraisemblable, dès lors, qu'un des obstacles des plus sérieux, opposés à sa multiplication, est constitué par la température relativement élevée des milieux vivants. Dans les tissus, comme dans le sang, ils prolifèrent abondamment après la mort à la température de la chambre. Au contraire, les foies de *lapin* tenus à l'incubateur à 38°,5 contiennent généralement peu de bacilles sporulés et parfois même s'en montrent privés.

Mais la température dysgénésique suffit-elle pour expliquer l'absence de prolifération des microbes dans l'économie des lapins, etc? Ne faut-il pas attribuer le principal rôle au mécanisme de défense, aux actions phagocytaires et bactéricides?

En vue d'exclure l'intervention des fonctions actives de l'organisme, il nous a paru intéressant d'instituer quelques expériences de contrôle.

Nous avons d'abord cherché à mettre à l'abri des phagocytes les microbes privés plus ou moins complètement de toxine par un lavage prolongé, par le chauffage à 50° après alcalinisation (voir : *Tableau XXVI*).

Les résultats de ces expériences n'ont, malheureusement, pas été toujours concordants. De l'agar glycosé, dans lequel on avait semé

des spores très peu toxiques, a été privé d'air par un passage d'H., puis brusquement refroidi et découpé en tronçons. Ces blocs ont été introduits dans le péritoine de *lapins. La plupart de ces animaux ont survécu ou sont morts très tardivement dans le marasme au bout de huit semaines et davantage.* Les blocs étaient décolorés et entourés d'une fausse membrane dense, grisâtre, formée de phagocytes. Dans les blocs découpés, en fines lamelles et placés sous le microscope, on ne parvint pas à découvrir la moindre apparence de colonies.

Or, le milieu contenait encore de nombreux germes bien vivants et actifs, puisque des cultures en gélatine, inoculées avec des fragments d'agar pris avec pureté à l'intérieur du bloc, se sont développées normalement et ont donné des produits très toxiques. *Ces mêmes blocs, placés en tubes et recouverts d'agar fondu, fournirent des colonies assez abondantes et des gaz à l'incubateur à* 38°5.

Il semblerait, d'après le résultat assez paradoxal de cette expérience, que la température de 38°,5, considérée seule, ne suffit pas pour empêcher le *Bac. botulinus* de se développer et de produire dans l'économie vivante une quantité de toxine suffisante pour tuer les animaux très réceptifs. Dans le péritoine, les spores, malgré leur enrobement, paraissent encore soumises à des conditions capables d'entraver leur développement autres que la température.

Mais, les expériences avec les blocs n'ont pas toujours donné des résultats négatifs : un développement manifeste, sous forme d'une agglomération de petites colonies caractéristiques *au centre des blocs*, a été constaté dans deux de nos expériences et les animaux ont succombé avec les symptômes habituels : bave, parésie, etc. au bout de 8 à 10 jours.

Il est donc acquis que la phagocytose joue un rôle secondaire parmi les obstacles opposés par les milieux vivants à la multiplication du *Bac. botulinus*. Il est naturel que cette action défensive de l'organisme puisse s'exercer en toute liberté sur des microbes, auxquels l'économie animale n'offre guère des conditions d'existence propices et qu'elle aboutisse à une prompte destruction.

Serrant de plus près le déterminisme assez complexe des actions synergiques mises en jeu dans les expériences résumées ci-dessus, nous avons tenté d'exclure le rôle de la température dysgénésique en habituant les microbes anaérobies à vivre graduellement à la température du sang. Malheureusement, jusqu'ici, nos essais d'acclimatation dans des



TABLEAU XXVI.

Spores alcalinisées et chauffées à 50° dans blocs d'agar.

Nº D'ORDRE	DOSE TOTALE EN CC.			DATE DE L'EXP.	DATE DE LA MORT		
836	0,1	Lapin	Sous-cutané	8 févr.	11-12 avr.	Mort très tardivement après 8 semaines; marasme	Aucun dévelop. dans bloc
837	0,1	»	»	»	13-12 avr.	»	»
838	0,1	»	»			Tué après 8 semaines	»
839	0,1	»	»			A survécu.	»
	SPORES AU CENTRE						
840	0,1	»	Intra-péritonéal	9 févr.	12-13 avr.	Mort dans marasme	»
841	0,1	»	»	»	11-12 avr.	»	»
842	0,1	»	»	»		Survit	
843	0,1	»	»	»	18 févr.	Mort après 8 jours; symptômes habituels	*Colonies au centre du bloc*
844	0,1	»	»	»		Tué après 8 jours	Aucun dévelop. dans bloc
845	0,1	»	»	»		»	»
846	0,1	»	»	»		»	»
	SPORES DISSÉMINÉES						
847	0,1	»	»	»	16-17 févr.	Symptômes et lésions peu caractéristiques	»
848	0,1	»	»	»	18-19 févr.	Paralysie de l'arrière-train, diarrhée persistante	*Quelques colonies au centre*
849	0,1	»	»	»		Tué après 8 semaines	Aucun dévelop. dans bloc

Contrôle : spores non alcalinisées dans bloc d'agar.

	SPORES AU CENTRE						
833	0,1	Lapin	Intra-péritonéal	9 févr.	48 h.	Mort la nuit. Lésions typiques	Pas de dévelop. dans le bloc
834	0,1	»		»	»	»	»
835	0,1	»		»	»	»	»

bouillons placés à 38°,5 ont échoué. Après quelques transplantations, les cultures dégénèrent et cessent d'être réensemençables.

E. On pouvait essayer encore de mettre les spores à l'abri des actions phagocytaires d'autre manière, notamment en inoculant en même temps des substances chimiques jouissant d'un pouvoir chimiotaxique négatif très énergique (voir : *Tableau XXV*).

Un cc. de culture sporifère, alcalinisée et chauffée, a été additionné à volume égal d'*acide phénique* à 5 o/o et inoculé aux doses de 0,1, 0,5 et 1 cc. sous la peau à trois *lapins*. A deux autres, 0.1 du même mélange a été injecté profondément dans les masses musculaires de la cuisse.

Des mélanges à volume égal d'*acide lactique* au 1 : 5, de *carbonate sodique* en solution à 10 o/o et de la même culture ont été introduits aux doses de 0,5 et de 1 cc. dans la cuisse à d'autres de ces animaux.

Enfin, à trois *cobayes* on a administré par la voie sous-cutanée 0,1, 0,5 et 1 cc. de spores alcalinisées et 0,5 cc. d'une émulsion épaisse de *Bac. prodigiosus*, cultivé sur pommes de terre. Trois autres ont reçu un mélange fait avec la *tétrade* du jambon.

Aucun des animaux en question n'a été gravement malade, aucun n'a présenté le moindre symptôme caractéristique.

F. *Dans les expériences d'ingestion de spores privées de toxine par lavage ou chauffage, l'intervention des phagocytes ou des produits organiques bactéricides ne pourrait guère être invoquée en vue d'expliquer l'absence de germination des spores dans l'économie vivante.*

Il est certain, d'autre part, que des conditions suffisantes d'anaérobiose existent dans le milieu intestinal puisque des microbes très sensibles à l'air, tels que le vibrion septique et le bac. tétanique, y pullulent.

Le *Bac. botulinus*, à l'encontre de ces organismes et d'autres anaérobies très répandus, ne se développe pas dans l'intestin du *lapin*, du *cobaye*, du *singe*, etc. parce que des conditions adéquates à son existence y font constamment défaut. Nous n'avons jamais obtenu de trace de multiplication dans le contenu intestinal du *cobaye* et du *lapin*, dilués et stérilisés par filtration, même après alcalinisation au degré convenable et mise en culture dans des conditions de parfaite anaérobiose à 20°, comme à 35° ou à 38°,5.

Il ne suffit donc pas de permettre l'accomplissement des actions phagocytaires pour que le microbe en question puisse se multiplier dans les milieux vivants, les artifices variés, dont nous avons usé, enrobement dans



de l'agar, mélange avec des substances qui altèrent les tissus et éloignent les phagocytes, association avec des microbes favorisants, etc., étant restés sans résultat le plus souvent.

Dans des expériences analogues, MM. VAILLARD et ROUGET, opérant avec le bacille du tétanos, M. BESSON (1) avec le vibrion septique ont, au contraire, déterminé des infections caractéristiques.

Il existe donc une différence radicale entre le bacille botulinique et les espèces pathogènes en question. Le premier est un organisme dépourvu de toute la virulence (2). *C'est un type bien caractérisé d'une classe de microbes pathogènes, encore peu nombreux, à laquelle l'épithète de* TOXICOGÈNES *pourrait être réservée pour les distinguer des* MICROBES PATHOGÈNES PROPREMENT DITS. Les organismes toxicogènes sont des saprophytes vrais, obligatoires; ils ne peuvent occasionner des troubles morbides chez l'homme qu'au moyen de toxines formées en dehors de l'économie sur les subtrats inertes. Les pathogènes parasitaires, au contraire, élaborent dans l'intimité même des tissus ou dans les organes cavitaires, des produits toxiques en plus ou moins grande abondance chaque fois qu'ils parviennent à s'y développer à l'abri des actions germicides, dont l'économie vivante dispose à l'état physiologique.

Les accidents, provoqués par le microbe d'Ellezelles, sont donc bien des *empoisonnements d'emblée*, de cause exogène, tandis que les phénomènes tétaniques ou de septicémie gazeuse participent à la fois de l'infection et de l'intoxication.

X. Rôle des associations microbiennes dans les accidents d'Ellezelles.

Nous avons attiré l'attention sur la présence, pour ainsi dire constante, d'un microcoque, souvent disposé en tétrade ou en sarcine, à côté du *Bac. botulinus*, non seulement dans le jambon, mais encore dans les organes humains et dans ceux des animaux inoculés avec la viande suspecte.

Il y avait lieu, dès lors, de se demander si ce microcoque n'a pas

(1) *Contribution à l'étude du vibrion septique.* — Ann. de l'Institut Pasteur, vol. IV, p. 179. 1895.

(2) « La virulence est l'aptitude d'un microbe à se développer dans le corps d'un « animal vivant. » — ROUX : *Ann. de l'Institut Pasteur*, p. 288, vol. III, 1889.



joué un certain rôle dans les troubles morbides occasionnés par cette matière alimentaire. Ce rôle nous semble pouvoir être envisagé à trois points de vue différents.

Nous avons écarté déjà l'intervention de cette espèce à titre de *microbe favorisant*. Il jouit d'un pouvoir infectieux faible et paraît incapable, par sa présence dans les tissus, de mettre le bacille anaérobie à l'abri des causes de destruction auxquelles il succombe fatalement. Sa part dans les intoxications provoquées par ingestion semble devoir être tout aussi réduite.

Reste à examiner si sa présence a favorisé d'une manière appréciable le développement du *Bac. botulinus* dans les conditions d'anaérobiose imparfaite où ce microbe a dû se trouver lorsqu'il a envahi le jambon. A cette question, nous croyons pouvoir répondre affirmativement en invoquant les résultats de quelques expériences très probantes.

Les bouillons aérobies, où l'on a largement semé des spores du microbe anaérobie, ne se troublent jamais; après plusieurs semaines on n'y constate aucune trace de végétation. Ces bouillons, quand ils ont été ensemencés en même temps avec la tétrade, montrent, au contraire, une multiplication assez abondante du bacille botulinique et sont doués d'une toxicité relative; ils tuent les *lapins* à la dose de 0,1 à 0,01 cc. avec des symptômes caractéristiques.

Le rôle de la tétrade paraît bien se réduire à l'absorption de l'oxygène dissous dans le milieu de culture. Les milieux dans lesquels elle s'est développée, après filtration sur porcelaine et addition de peptone, de glycose, etc. ne permettent pas un développement appréciable du *Bac. botulinus* (1).

Les résultats de ces essais de culture mixte ont été tout aussi nuls dans les cas où l'on avait mélangé au bouillon aérobie, inoculé avec le *Bac. botulinus*, des cultures sur agar de la tétrade, stérilisées par du chloroforme, de l'aldéhyde formique, etc.

Nous n'avons pas constaté que les cultures anaérobies mélangées présentaient une toxicité plus grande que celles du microbe anaérobie seul, faites dans des conditions identiques. Des milieux à la viande, glycosés, etc., avec et sans la tétrade, tuaient aux mêmes doses.

Il est acquis, d'autre part, par ces expériences et par d'autres, dans lesquelles nous avons cultivé le *Bac. botulinus* en symbiose avec le *Bac. coli*, un *Proteus*, etc., que ces associations microbiennes ne nuisent pas à la production de la toxine botulinique.

(1) Cf. Kedrowsky : *Ueber die Bedingungen unter welchen anaerobe Bacterien auch bei Gegenwart von Sauerstoff existiren können.* — Zeitschr. f. Hyg., vol. XX, 1895, p. 358.

XI. Recherche du *Bac. botulinus* dans les milieux extérieurs, les matières fécales des animaux domestiques, etc.

D'où vient notre microbe? — Existe-t-il dans les grands milieux, le sol, les poussières, les matières organiques en décomposition, les excréments des animaux, etc. ? Est-il plus ou moins répandu dans la nature ou bien reconnait-il un habitat spécial, déterminé?

La solution de ces questions intéressantes méritait d'être cherchée, surtout à cause de leur importance au point de vue de la prophylaxie. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenu, malgré de très nombreuses tentatives, à retrouver le microbe en question.

Le tableau XXVII donne un aperçu sommaire de ces recherches. Nous avons cultivé sur plaques anaérobies de la *terre de jardin*, prise en divers endroits où les anaérobies abondaient, des *boues de rue*, des *vases d'étang*. Aucune colonie d'apparence suspecte n'y a été constatée.

Des essais multiples ont été faits également, dans le même but, avec du *purin*, du *fumier d'écurie*.

Enfin, nous avons soumis à l'analyse des *excréments d'herbivores* : cheval, porc et vache; de *gallinacés* : poule, canard, et de *poissons* : esturgeon, saumon, brochet, cyprin. Toutes ces recherches ont été vaines; jusqu'ici nous n'avons pas pu découvrir à notre bacille d'autre habitat que le jambon d'Ellezelles.

Leur insuccès prouve bien que le microbe botulinique n'est pas une espèce banale. Le fait qu'aucun des bacilles décrits jusqu'à ce jour par les auteurs (1), qui se sont occupés de l'étude des anaérobies, ne peut être identifié avec le *Bac. botulinus*, montre assez qu'il doit être peu répandu et donnerait à croire que sa présence en certains endroits est liée à des circonstances encore inconnues.

Partant de cette idée, nous avons fait recueillir à Ellezelles même, dans la ferme où le porc, qui a fourni le jambon incriminé, avait été élevé, du purin et des matières fécales de diverses espèces animales. Ces produits n'ont pas fourni, non plus, des organismes qu'on pourrait confondre avec notre microbe.

La recherche du bacille botulinique sera poursuivie et nous ne désespérons pas qu'elle aboutisse un jour, son existence dans les milieux extérieurs dépendant peut-être autant de *circonstances de temps* que de conditions locales

---

(1) Cf. San Felice : *Untersuch. über anaeroben Bact.*; Zeitschr. f Hyg., vol. XI, 1892. R. Gerstner : *Beiträge zur Kenntniss der obligatanaeroben Bacterienarten*; Arb. aus dem bact. Institut zu Karlsruhe, vol. I, livr. 2, 1895; Flügge : *Die Mikroorganismen*; vol. II, éd. III, 1896.

TABLEAU XXVII.

A.	*Terre de jardin*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	»
	»	» 3	Ellezelles
	»	» 4	»
	Boues de rue		Gand
	Vase de rivière		Lys-Gand
	Vase d'étang	Échantillon 1	Ellezelles
	»	» 2	»
B.	*Purin*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	Ellezelles
	»	» 3	»
C.	*Fumier d'écurie*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	»
	»	» 3	Ellezelles
	»	» 4	»
D.	*Crottins de cheval*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	»
E.	*Bouse de vache*	Échantillon 1	»
	»	» 2	»
	»	» 3	Ellezelles
	»	» 4	»
F.	*Excréments de porc*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	»
	»	» 3	»
	»	» 4	»
	»	» 5	»
	»	» 6	»
	»	» 7	Ellezelles
	»	» 8	»
	»	» 9	»
	»	» 10	»
	»	» 11	»
	»	» 12	»
	»	» 13	»
	»	» 14	»
	»	» 15	»
	»	» 16	»
G.	*Excréments de canard*	Échantillon 1	Gand
	»	» 2	»
	»	» 3	»
H.	*Mat. intestinales de brochet*		Origine inconnue
I.	» *d'esturgeon*	Échantillon 1	»
	» »	» 2	»
	» »	» 3	»
	» »	» 4	»
K.	» *de saumon*	Échantillon 1	»
	» »	» 2	»
	» »	» 3	»
	» »	» 4	»
L.	» *de cyprin*	Échantillon 1	Gand
	» »	» 2	»
M.	» *de grenouille*	Échantillon 1	»
	» »	» 2	»
	» »	» 3	»
	» »	» 4	»

Dans les pays, où le botulisme est fréquent, en Russie principalement et surtout dans les régions du Volga où l'on procède au salage du poisson, l'examen bactériologique du sol, des matières intestinales des esturgeons, etc. semble tout indiqué, si, comme nous le croyons, les troubles pathologiques, connus sous le nom d'ichtyosisme, reconnaissent la même origine que les accidents étudiés par nous.

XII. Interprétation des conditions qui ont provoqué l'altération spéciale du jambon d'Ellezelles.

Il nous reste à démontrer que le mode de vie du *Bac. botulinus* et les différentes constatations auxquelles nous sommes arrivé dans notre étude bactériologique, cadrent parfaitement avec certains faits qui ont joué le rôle de circonstances adjuvantes dans la genèse des accidents en question. *Leur concordance constitue à elle seule un argument puissant en faveur de la part que ce bacille a jouée dans les altérations du jambon qui a déterminé ces accidents.*

Quel que soit le mode de souillure qui les y a apportés, la présence de microbes anaérobies innombrables dans cette viande étant certaine, on peut se demander comment ils ont pu y proliférer; — à quel moment elle a été envahie et pourquoi un seul des jambons, parmi toutes les chairs d'un même animal mises au saloir, était infecté.

Ces questions sont aisément résolues quand on tient compte des conditions biologiques indispensables au développement du bacille botulinique et de certains faits révélés par notre enquête.

En véritable anaérobie, il n'a pu vivre que dans un milieu où l'air n'avait pas largement accès. *Dès lors, le jambon a dû lui servir de milieu de culture durant les six semaines où il plongeait dans la saumure et l'on s'explique sans peine pourquoi ce jambon seul s'est montré nuisible.* Il est établi que l'autre jambon et les diverses pièces de viande n'étaient pas couvertes par la solution saline.

Il semble également qu'une circonstance favorable au développement du *Bac. botulinus* s'est rencontrée dans le mode défectueux de salage auquel on a eu recours. *La quantité de sel employée a été minime, la saumure était peu concentrée, à juger d'après l'aspect des chairs qui y avaient macéré.* Or, nous avons constaté que le microbe du botulisme est gêné dans son développement, quand les milieux de culture contiennent plus de 5 à 6 o/o de sel marin. Ce degré de concentration est loin de l'état de saturation habituel des saumures. Ce fait expliquerait la rareté des accidents botuliniques causés par le jambon, leur fréquence plus grande par des aliments conservés sans sel, tels que les saucisses du Wurtemberg, etc.

QUATRIÈME PARTIE.

Étude des propriétés du poison du botulisme.

Nous avons amplement prouvé que l'action pernicieuse du jambon d'Ellezelles était due à une substance toxique participant de la nature des poisons microbiens, et nous avons établi que les cultures du microbe extrait de cette viande, devaient leur activité à une toxine agissant sur les animaux comme le poison du jambon lui-même.

Nous avons étudié de plus près cette toxine intéressante et il nous reste à donner quelques résultats de cette étude.

I. Action physiologique des cultures filtrées, etc.

Nous ne revenons sur cette question qu'afin de résumer des expériences instituées parallèlement avec une culture filtrée, contenant la toxine mélangée à d'autres produits de la vie du *B. botulinus*, et une substance toxique, retirée de cette culture et obtenue par M. le prof. Brieger dans un état de pureté très grande, grâce à de nouvelles méthodes d'extraction (1). Le savant chimiste de Berlin nous a remis dans le courant d'octobre et de novembre derniers plusieurs filtres sur lesquels était retenue, à l'état de fin précipité, la totalité de la toxine extraite de volumes déterminés de nos bouillons. Cette toxine forme un dépôt presqu'imperceptible sur le papier et se dissout dans l'eau distillée en donnant une solution de coloration ambrée, légèrement opalescente et parfaitement neutre. On a pris soin de dissoudre le produit dans un volume d'eau distillée égal au double de celui du bouillon dont il avait été extrait

Comme l'indique le tableau XXVIII, *la dose minima léthale de la toxine de* Brieger, *administrée par voie gastrique ou sous cutanée, correspond bien à celle du bouillon filtré, dont ce poison a été extrait.*

Par l'estomac, la dose minima, qui tue sûrement les *cobayes* en 24 à 36 heures, est très approximativement la même. A partir de 0,05 cc., les animaux de même poids ont tous survécu. Les *lapins* résistent à des doses inférieures à 10 cc. Les souris meurent en 3 à 4 jours après ingestion de doses équivalant à 0,05 à 0,01 cc.

(1) *Ueber die Toxine der Diphterie und des Tetanus*; Deutsche med. Woch., n° 49, 1896.



TABLEAU XXVIII.

DOSE EN CC.	ESPÈCE ANIMALE	DATE DE L'INOC.	DATE DE LA MORT		ESPÈCE ANIMALE	DATE DE L'INOC.	DATE DE LA MORT	
	CULTURE FILTRÉE.				TOXINE BRIEGER.			
				Ingestion.				
0,5	Cobaye	3 oct.	4 oct	Lés. gastro-intestinales marquées	Cobaye	3 oct.	4 oct.	Lés. graves du tube intest.
0,25	»	»	5 oct.		»	»	»	»
0,1	»	»	»		»	»	»	
0,1	»	»	»		»	»	5 oct.	
0,05	»	»	15 oct.		»	»	—	Pas de sympt.
0,05	»	»	—		»	»	—	»
				Injection sous-cutanée.				
0,01	Lapin	3 oct. 10 h.m.	4 oct.	La nuit du 3-4	Lapin	3 oct.	4 oct.	Apr. 13 hrs,
0,001	»	»	»	»	»	»	»	Apr. 22 hrs.
0,0005	»	»	5 oct.	Morts la nuit du 4/5.	»	»	5 oct.	Morts la nuit du 4-5.
0,0005	»	»	»		»	»	»	
0,00025	»	»	»		»	»	»	
0,00025	»	»	»		»	»	»	
0,00001	»	»	—		»	»	—	
0,00001	»	»	11 oct.	Cachexie.	»	»	—	
0,01	Cobaye	»	4 oct.		Cobaye	»	4 oct.	Mort la nuit du 3-4.
0,001	»	»	6 oct.		»	»	6 oct.	Mort la nuit du 5-6.
0,0005	»	»	6 oct.		»	»	10 oct.	Prolapsus de la verge.
0,0005	»	»	9 oct.		»	»	—	
0,00025	»	»	—		»	»	—	
0.00025	»	»	—		»	»	—	
0,1	Chat	»	—		Chat	»	—	
0,5	»	»	14 oct.		»	»	14 oct.	
1	»	»		Sacrifié le 6 octobre.	»	»	8 oct.	Sympt. typiq.
2	»	»	5 oct.		»	»	5 oct.	
0,05	Pigeon	»	—		Pigeon	»	—	
0,1	»	»	—		»	»	—	
0,5	»	»	8 oct		»	»	8 oct.	

Chez les *chats*, inoculés par la voie hypodermique, 0,1 cc. de toxine Brieger reste sans effet; la même quantité du bouillon ne produit aucun symptôme caractéristique, mais les animaux perdent notablement de leur poids; ils se rétablissent finalement. 2 cc., au contraire, provoquent des troubles aigus, amenant la mort en 36 à 48 heures au milieu des symptômes habituels : bave épaisse, mydriase prononcée, prolapsus lingual, etc. Enfin, à la dose moyenne de 1 à 0,5 cc. les phénomènes caractéristiques évoluent graduellement et l'animal succombe en 5 à 6 jours.

Les *lapins* surtout, réagissent par des manifestations dont l'intensité est proportionnée à la dose inoculée et qui sont absolument identiques, que l'on ait injecté sous la peau la solution mère ou le poison purifié. La dose minima léthale par kilogr. de lapin est exactement la même : un 0,0005 cc. tue en 60 à 72 heures dans chaque cas.

Cette même dose provoque la mort des *cobayes* en 4 à 5 jours, ce qui est bien d'accord avec leur moindre sensibilité au poison botulinique. Plusieurs de ces animaux ont présenté un phénomène paralytique déjà signalé antérieurement, du prolapsus de la verge.

Nous nous sommes servi de la toxine pure pour faire quelques essais spéciaux. Une solution *cinq fois plus concentrée* que la solution primitive a été injectée à la dose de 10 cc. dans une veine crurale d'un petit *chien*, pesant environ 5 kilogr. Cet animal n'a pas paru incommodé. Cette même solution a été instillée dans l'œil d'un *chat* à diverses reprises sans provoquer le moindre trouble, ni du côté de l'iris, ni dans l'état général.

Des lésions macroscopiques et microscopiques, identiques à celles observées chez les animaux tués par le jambon ou les cultures, ont été constatées dans les expériences faites avec la toxine pure : hypérémie plus ou moins intense, avec foyers hémorragiques dans de nombreux organes (tube digestif, poumons), dégénérescence du foie, des reins, etc. Dans le système nerveux, chez un *chat*, il y avait des lésions vasculaires et des altérations des grandes cellules des noyaux bulbo-protubérantiels analogues à celles décrites antérieurement.

Le produit obtenu par M. Brieger *parait donc bien constituer le principe actif tenu en dissolution dans les cultures du* Bac. botulinus; *la toxine pure correspond d'une manière remarquable, au point de vue quantitatif et qualitatif, à la substance active contenue dans nos bouillons.*

Nous ne nous attarderons pas davantage aux particularités de l'action physiologique de cette toxine. Elle mérite d'attirer l'attention; aucun des poisons microbiens connus jusqu'ici ne provoque des phénomènes aussi

caractéristiques du côté du système nerveux et il n'en est guère qu'on ait pu obtenir dans un tel état de pureté et qui agisse à dose aussi peu élevée *après administration par la voie digestive.* A tous ces points de vue, l'étude des effets physiologiques de la toxine botulinique, de la *botuline*, devrait être approfondie.

II. Toxicité des produits de culture en milieux variés et dose minima léthale

L'échantillon de bouillon, dont nous avons déterminé la dose minima léthale pour le *lapin* et qui a servi à l'extraction de la toxine pure, nous a fourni un terme de comparaison pour évaluer le degré d'activité d'autres produits de culture en différents milieux. La culture filtrée, marquée GG', avait une activité considérable : elle tuait à la dose de 0,0005 cc. un kilogr. de *lapin* en 2 à 3 jours.

La toxicité des cultures est assez variable et il ne paraîtra pas superflu d'indiquer brièvement les tentatives faites en vue d'obtenir des produits jouissant du maximum de toxicité.

On obtient des cultures d'activité à peu près égale et constante en semant le *Bac. botulinus* dans des milieux solides, tels que de la gélatine glycosée, convenablement alcalinisée et tenue à 18-20° pendant 3 à 4 semaines. Ces cultures tuent généralement le *lapin* en 36 heures à la dose de 0,01 cc. Les bouillons glycosés, gélatinisés (2 o/o) et additionnés de chaux, etc. à la température de 30-35°, sont plus actifs généralement. Nous avons obtenu des produits tuant encore à la dose de 0,00055 en 4 à 5 jours.

La dose la plus petite, capable de tuer à coup sûr le *lapin* d'un kilogr. en 24 à 36 heures, a été d'*un dizième de mgr.*; ce degré de toxicité extrême n'a pas été atteint souvent et n'a guère été dépassé. D'autre part, nous avons obtenu des produits dans des bouillons au formiate, qui ne tuaient qu'à doses énormes, après injection sous-cutanée de 0,5 cc. par kilogr. seulement; ces bouillons sans glycose, de composition identique, pour le reste, à ceux qui avaient le maximum de toxicité, et placés dans les mêmes conditions, étaient donc *cinquante mille fois moins toxiques que les bouillons glycosés.*

A côté des milieux glycosés, qu'on pourrait qualifier de normaux, nous en avons préparé un grand nombre d'autres, guidé par des considérations théoriques diverses. Aucun, malgré les espérances plus ou moins fondées que leur composition avait fait naître, n'a présenté des avantages réels sur les milieux de culture habituels, la gélatine et le bouillon glycosés.

Ce sont : la *viande de porc*, finiment hachée, alcalinisée et additionnée de gélatine 2 o/o, de glycose 2 o/o, de peptone 1 o/o, de sel 0.5 o/o; — le *foie de veau* avec les mêmes substances, mais sans glycose; — les *moules cuites*; — la *chair de poisson*, etc.

Puis, dans un autre ordre d'idées : le *bouillon ordinaire additionné à froid de sérum de bœuf*; — les *macérés de viande de bœuf* neutralisés, additionnés de glycose et stérilisés par filtration sur porcelaine, etc.

Enfin, des bouillons dans lesquels le sucre interverti avait été remplacé par de la *fécule*, de la farine de *pois verts* ou du *glycogène*.

Tous ces milieux, à part ceux préparés avec de la viande de porc, des moules, du foie de veau, se sont trouvés très inférieurs au bouillon glycosé ordinaire. Ceux qui ne contenaient pas de glycose ont toujours été le siège d'une fermentation gazeuse peu active et avaient une toxicité faible. L'abondance des gaz et la longue persistance de leur dégagement fournissent un indice extérieur de la toxicité plus ou moins grande des cultures. Il semble exister un rapport entre la quantité de sucre qui fermente et la quantité de toxine produite.

Quelle que soit, d'ailleurs, la composition des milieux, il est plusieurs facteurs dont l'influence est prépondérante :

1° En première ligne, l'anaérobiose plus ou moins parfaite; il nous paraît démontré que la présence des moindres traces d'oxygène gazeux nuit à la production d'une toxine abondante. Au fur et à mesure que nos procédés de culture se sont perfectionnés, nous avons pu constater que la toxicité des produits devenait plus grande. Pour les cultures en masse, nous pensons pouvoir recommander le procédé suivant : au sortir de l'autoclave à 120°, les cultures sont mises dans un bain-marie à 100° et un courant intense d'hydrogène y est établi. L'ébullition et le passage du gaz indifférent sont maintenus pendant une demi-heure, puis on laisse refroidir tout en continuant le dégagement d'hydrogène et l'on ensemence largement avec un fond de culture sur gélatine. Enfin, on place un tube à boule sur le tube de sortie et on ferme à la lampe celui d'amenée.

2° La réaction franchement alcaline joue un rôle considérable, sur lequel nous avons déjà insisté.

3° L'addition de carbonate de chaux ou de magnésie, en vue de neutraliser au fur et à mesure de leur production les acides organiques produits en abondance, est utile. Le sulfate de chaux, conseillé par Brieger pour rendre inactif les corps à réaction fortement alcaline, qui prennent naissance dans les cultures du bac. tétanique, a été ajouté également avec avantage aux cultures du bacille botulinique. Les tabloïdes ou comprimés de carbonate de magnésie conviennent bien dans ce but.



4° La température exerce une influence décisive. Les bouillons placés à 37°-38°,5 sont peu actifs et ne tuent généralement pas en 24 heures au 0,01 cc.

Enfin, nous nous sommes efforcé d'obtenir des cultures dans des milieux ne contenant aucune substance albuminoïde, l'aliment azoté étant représenté par des corps relativement simples, tels que le tartrate, le formiate ou le lactate d'H_3N, l'asparaginate de soude, etc , et l'aliment ternaire par du glycose, du glycogène, des acides organiques, tels que l'acide citrique ou malique. Nous avons ainsi préparé des liqueurs presque exclusivement minérales, d'après la formule de PETERMANN, que nous avons combinée en 1893 (1), d'USCHINSKY (2), de MAASEN (3), de PROSKAUER et BECK (4), en variant les proportions des divers corps et en additionnant les liqueurs d'extrait Liebig, de cendres de végétaux, de petites quantités de tartrate ferrico-potassique, etc.

Tous ces essais ont échoué et force nous est de reconnaitre que le Bac. botulinus *exige pour son développement des milieux d'une composition plus complexe que ceux dont se contentent certaines espèces parasitaires des mieux caractérisées, le bacille de la tuberculose, par exemple.* Il ressemble, à ce point de vue, aux anaérobies pathogènes, en général, et au bacille tétanique plus spécialement, qu'on n'est pas, non plus, parvenu jusqu'ici à cultiver dans des milieux du genre de ceux décrits ci-dessus.

Nous avons déterminé approximativement, par une opération analogue à celle faite pour le macéré du jambon, la quantité de matières organiques contenue dans 100 cc. de bouillon filtré. Plusieurs échantillons de botuline donnaient en moyenne 0,800 mgr. de substances organiques parmi lesquelles le principe actif devrait se trouver compris. Pour le macéré elles avaient été évaluées à 0,050 gr. seulement par 100 cc. D'autre part, en opérant de même sur 100 cc. de solution dans l'eau distillée de la toxine de BRIEGER, extraite d'un volume correspondant de bouillon filtré, on a obtenu un résidu pesant 0,2035 gr. en moyenne. Il semblerait donc que le principe toxique se trouve dans le macéré sous une forme qui le rend plus actif.

---

(1) Cf. VAN ERMENGHEM et VANLAER. — *Contribution à l'étude des propriétés bio-chimiques du bacille d'*EBERTH-GAFFKY *et du bacterium coli communis.* — Ann. de la Soc. de méd de Gand, 1892.

(2) Cf. L. BRIEGER et COHN : *Untersuchungen über das Tetanusgift.* — Zeit f. Hyg. Vol. XIV, 1893.

(3) Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamte, 1894.

(4) *Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Tuberkelbacille.* — Zeit. f. Hyg. vol. XVIII.



III. Caractères principaux de la toxine botulinique.

Les caractères chimiques et physiques de la toxine contenue dans les bouillons de culture du *Bac. botulinus*, ne diffèrent point de ceux du poison que renfermait le jambon d'Ellezelles. Nous pourrons donc être brefs dans l'exposé des propriétés générales reconnues à la toxine provenant des cultures ou préparée par M. Brieger.

Au point de vue de leur *altérabilité*, les solutions des deux toxines paraissent se conduire différemment : les cultures filtrées, tenues à l'obscurité, en tubes scellés et bien remplis, avaient conservé leur activité pendant plus de 8 mois; la solution de toxine pure après deux à trois mois déjà avait perdu notablement de sa toxicité. Elle semble également s'altérer assez rapidement à l'état sec, tel qu'on la recueille sur les filtres. 8 mois après sa préparation, la dose minima était tombée pour le *lapin* à 0,1 cc au lieu de 0,0005.

L'action de la *lumière*, surtout avec le concours de l'*air*, paraît être la cause principale de l'altérabilité de la toxine. Une solution de botuline au 1/10 dans l'eau distillée, exposée à l'air et à la lumière diffuse, ne tue plus à la dose de 1 cc. après 4 semaines; la même solution mise dans l'obscurité complète cesse d'être active à la même dose après 8 semaines; enfin, des solutions de contrôle, tenues dans des tubes scellés et placées en pleine lumière et dans l'obscurité, ont gardé toute leur toxicité pendant 10 semaines et au delà.

Les *gaz* CO_2,H_2S et O n'exercent qu'une faible action sur la botuline dissoute. On peut les laisser barboter abondamment dans une dilution au 1/100 douze heures durant sans que son activité soit notablement diminué.

Nous avons également constaté la *dialyse* assez lente de la toxine pure, du moins dans les conditions où nous nous sommes placé, en nous servant d'une membrane de papier parchemin et d'eau distillée. — D'autre part, l'*absorption* du poison botulinique dans l'organisme est très rapide, ainsi que le prouvent les expériences suivantes : on injecte à l'extrémité de la queue de souris 0,1 cc. de botuline et on ampute l'organe près de sa base, après cinq, dix, vingt minutes, une demi-heure, une heure. Les animaux, dont la queue a été amputée après plus de dix minutes, sont tous morts le lendemain; les autres ont survécu. Nous avons fait des essais analogues qui contrôlent cette expérience : à la pointe du pavillon de l'oreille de *lapins* on injecte 0,1 cc. de botuline et l'on place une ligature avec du fil élastique à la base un quart d'heure,

une demi-heure, une heure, etc. après l'injection. Les animaux auxquels on avait fait une ligature à la base de l'oreille, préventivement, avant l'injection, sont seuls restés en vie.

L'absorption par la muqueuse digestive est également prompte chez le *lapin* et le *cobaye*. Chez ce dernier, quand on introduit de la botuline à la dose de 5 cc. dans l'estomac plein de nourriture, on constate déjà la présence du poison dans le sang du cœur en quantité suffisante pour tuer une souris au bout d'une demi-heure. Les souris, inoculées avec 0,5 cc. de sang pris un quart d'heure après l'introduction du poison dans l'estomac, sont restées en vie.

Nous avons recherché la présence de la toxine botulinique dans les produits de sécrétion et nous avons pu observer qu'elle ne s'accumule ni dans la *salive* ni dans les *urines*. De grandes quantités de bave de quatre *lapins* recueillies sur du papier buvard, ont été administrées à des souris par la voie hypodermique sans résultat. Des extraits filtrés de glandes sous-maxillaires de 2 lapins leur ont été injectés à haute dose et se sont montrés à peu près inactifs. L'urine de trois *lapins* inoculés, avec 5 cc. de botuline et auxquels on avait préalablement lié le canal de l'urèthre, ne contenait pas, même après 24 hs, assez de poison pour tuer ces petits animaux à la dose de 1 cc. Le poison botulinique semble assez rapidement détruit par les éléments cellulaires, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante : on injecte 0,1 cc. de botuline dans le pavillon de l'oreille d'un *lapin*, une ligature étant établie à la base de l'organe, et on enlève cette ligature après 18, 24 et après 48 heures; les animaux, auxquels la ligature a été enlevée après 24 hs, sont restés en vie ou ont succombé tardivement, dans la cachexie, après 7 à 8 semaines.

L'action exercée par une *température* quelque peu élevée sur l'activité de la toxine contenue dans les bouillons a été déjà signalée plus haut. Nous avons établi qu'à 80° elle devenait promptement inerte; après une demi-heure déjà, elle ne produit plus que de la cachexie à la dose de 10 cc. chez le *lapin*. Un essai comparatif avec la toxine de Brieger, dissoute dans l'eau distillée, a confirmé ce résultat. En tubes capillaires scellés, cette solution est devenue inactive après une demi-heure d'action d'une température voisine de 75°.

Les produits de cultures filtrées, dans lesquels des *micro-organismes de putréfaction* s'étaient développés, n'avaient pas perdu notablement de leur toxicité. Nous avons constaté que de la botuline exhalant une odeur putride, sulfhydrique très prononcée et décomposée profondément, tuait encore après filtration aux mêmes doses et avec les mêmes mani-

festations qu'avant d'être altérée. Des essais avec des dilutions de toxine dans du bouillon ou de l'eau distillée (1 cc. dans 19 cc. d'eau), qui avaient été ensemencées au moyen de *matières fécales*, d'*urines fermentées*, de *sang pourri*, etc., ont également démontré que les microbes de putréfaction sont sans action sur la toxine botulinique. On peut, de même, cultiver le *Bac. prodigiosus*, le *Bac. fluor. putridus*, le *Bac. proteus liq.*, le *Bac. coli*, à l'état de pureté dans de la toxine diluée pendant quinze jours sans qu'elle perde son activité.

Le principe toxique du jambon, la matière active contenue dans les bouillons et les gélatines, ainsi que le produit obtenu par la méthode nouvelle d'extraction des toxines de Brieger, présentent une altérabilité particulière au contact des *alcalins*. Les solutions dans l'eau distillée de botuline, de toxine pure, sont rendues inertes pour ainsi dire instantanément quand on les additionne à volume égal d'une lessive de carbonate sodique à 3 o/o. Même le bicarbonate, ajouté à des cultures filtrées dans la proportion de 5 à 10 o/o, leur enlève toute toxicité en quelques heures.

Nous avons constaté qu'en ajoutant un alcali à de la botuline ou à la solution de toxine de Brieger il se produit un dégagement de fines bulles d'*un produit gazeux ayant une odeur répugnante*; nous avons essayé de le recueillir dans de l'eau acidulée, après l'avoir entraîné par un courant d'air; mais le liquide où ces produits gazeux avaient passé n'a pas présenté de toxicité spéciale (1).

Enfin, en présence de différents *réactifs dissolvants et précipitants* la toxine et le poison du jambon se sont conduits d'une manière identique. L'alcool amylique, l'éther sulfurique, le benzol, etc., en milieux acides ou légèrement alcalins, n'en dissolvent guère des quantités appréciables et leur contact altère peu les solutions qui contiennent la toxine. Elle est précipitée, d'autre part, par le tannin, l'acétate de plomb, le chlorure de zinc, les sels neutres, sans perdre beaucoup de son activité, tandis que des sels métalliques, tels que le chlorure d'or, de platine et de mercure, la détruisent complètement.

Enfin, par la méthode de Stas-Otto *et celle de* Brieger, *et bien qu'on ait opéré à basse température, on n'a retiré de deux litres de bouillons glycosés très toxiques que des quantités très minimes de corps donnant les réactions principales des ptomaïnes.*

---

(1) Brieger et Boer ont observé que la toxine diphtérique, additionnée de carbonate sodique et chauffée, dégage des vapeurs qui ont une odeur très prononcée de ptomaïnes, telles que la cadavérine, la putrescine, odeur, en tout cas, particulière ressemblant à celle des bases hydropyridiques (cfr. *loc. cit.*, Deut. med. Woch., nº 49, 1897, p. 7 du tiré-à-part).

La *ptomatropine* dont il a été fait état il y a quelques années, semble, en tout cas, faire défaut dans les cultures du *Bac. botulinus*, ainsi que toute autre base ayant une action plus ou moins rapprochée.

Nous croyons pouvoir admettre avec une certitude complète que le principe actif des cultures du microbe, qui a déterminé la fermentation à laquelle le jambon devait ses propriétés toxiques, n'est pas un corps que l'on puisse rapprocher des ptomaïnes.

Nous croyons devoir mettre également en doute la signification attribuée à l'existence, dans le *jambon d'Ellezelles*, d'une substance alcaloïdique, qui y aurait été trouvée, d'après les résultats de l'expertise chimique que nous avons eu sous les yeux. M. BELIÈRE a conclu à la présence dans le jambon incriminé d'une ptomaïne d'un pouvoir considérable, ressemblant à l'*oxybétaïne* (1), isolée en 1883, par M. G. POUCHET.

Les méthodes de STAS-OTTO de GAUTIER et ÉTARD n'ont donné dans les extraits alcalins par l'éther aucune trace de ptomaïnes.

Les extraits alcalins chloroformique et amylique ont fourni de très petites quantités de ces corps, auxquels on a reconnu quelques-unes des réactions ordinaires. En dissolution dans 20 cc. d'eau, la totalité d'un extrait de 100 gr. de viande a produit chez un *cobaye*, à la dose de 5 cc. injectés sous la peau, quelques phénomènes d'intoxication : dilatation pupillaire, poils hérissés, anxiété respiratoire, convulsions tétaniques, puis relâchement musculaire complet et la mort après quelques heures.

Il nous serait difficile, en présence des résultats de cette *unique* expérience, de reconnaître la moindre spécificité d'action au produit obtenu. Cependant, quand on compare les réactions de la ptomaïne obtenue par M. BELIÈRE, avec celles que VON ANREP considère comme caractéristiques pour la base propre aux poissons salés toxiques, on doit admettre que les extraits basiques du jambon sont complètement différents de la ptomatropine.

Les bases alcaloïdiques obtenues par certains auteurs, qui ont soumis à l'analyse chimique des aliments dont l'ingestion avait déterminé des accidents botuliniques, ne sont que des ptomaïnes banales, résultant directement de la décomposition putride à laquelle ces produits alimentaires avaient été abandonnés, des produits artificiels dus à l'action même des réactifs employés pour leur recherche.

(1) Base obtenue de résidus industriels de matières animales traitées par l'acide sulfurique. L'auteur s'est servi, pour les isoler, de la méthode de STAS et de DRAGENDORFF. Elles ont une action paralysante, mais elles sont très probablement *artificielles* et produites par l'action de l'acide sulfurique sur les matières albuminoïdes, la gélatine, etc. (Cf. GUARESCHI : *Einführung in das Studium der Alkaloïde.* — Trad. H. KUNZ KRAUSE, 2e partie. p. 579, 1897.)

Prophylaxie et traitement du botulisme.

La *prophylaxie* du botulisme peut se résumer en quelques règles d'hygiène privée simples et assez faciles à observer. Les aliments conservés, qui sont plus particulièrement exposés aux fermentations anaérobies, ne devraient jamais être consommés à l'état de crudité, mais bouillis ou cuits convenablement

Il faudrait, en tout cas, rejeter de la consommation tout produit de conserve dont l'odeur rance éveille le soupçon d'une fermentation suspecte. Il importe surtout de ne pas perdre de vue que les matières alimentaires, dont l'altération se dénonce par une odeur putride, ne sont pas les plus dangereuses, bien au contraire.

En ce qui concerne plus particulièrement les salaisons, il semble que l'emploi d'une saumure suffisamment concentrée met sûrement à l'abri de tout accident.

Au point de vue *thérapeutique, nos recherches, en démontrant la nature exclusivement toxique du botulisme, indiquent nettement l'absolue inefficacité des antiseptiques intestinaux,* tels que la résorcine, le salol, le naphtol-β, etc., vivement recommandés par certains auteurs et employés, d'ailleurs, avec succès dans les formes gastro-intestinales, infectieuses des accidents alimentaires. Elles établissent nettement, d'autre part, la nécessité d'une médication promptement évacuatrice : lavage stomacal, irrigation intestinale, lavage du sang.

Enfin, mis en possession de la toxine du botulisme, nous sommes autorisé à concevoir l'espoir d'obtenir une antitoxine *assez puissante pour prévenir et même pour combattre les effets pernicieux qu'exerce le poison botulinique sur les éléments constitutifs du système nerveux.*

En terminant nos recherches sur les empoisonnements d'Ellezelles, nous tenons à exprimer notre gratitude à MM. Schrevens, André et Noville pour le concours qu'ils ont bien voulu nous prêter en mettant à notre disposition leurs observations cliniques et leurs notes d'autopsie. MM. Van der Stricht et Marinesco se sont acquis des droits particuliers à notre reconnaissance par l'étude histologique approfondie à laquelle ils ont soumis les organes des animaux que nous avons mis en expérience; M. le prof. Brieger et son assistant M. Kempner par l'envoi d'échantillons de toxine pure qu'ils nous ont remis.

Nous remercions également M. Leschevin, procureur du roi à Tournay, de nous avoir communiqué le rapport d'expertise chimique, et MM. Carré et Naud, auxquels nous devons les gravures parues dans la *Presse médicale* de Paris, dont ils sont les éditeurs.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

1. Parmi les accidents morbides, dûs à l'ingestion d'aliments d'origine animale, il faut distinguer un groupe bien défini revêtant les caractères cliniques du *botulisme*.

Les troubles pathologiques, auxquels on devrait réserver cette dénomination, ne comprennent pas seulement les accidents connus primitivement sous ce nom et déterminés par l'usage de *certaines saucisses*, de gros *boudins de sang* et *de foie*, fabriqués dans le Wurtemberg et la Saxe. Ils ont encore été déterminés de temps en temps par des *viandes salées et fumées*, telles que du *jambon*, etc., des *conserves de viandes en boites*, obtenues par le procédé d'Appert, des *pâtés de gibier* recouverts de graisse, et surtout par du *poisson salé* (esturgeon, saumon, dont on fait une grande consommation en Russie), etc.

Les matières alimentaires, qui provoquent des accidents botuliniques, présentent généralement plusieurs particularités communes : ce sont des produits destinés à être consommés tardivement, après plusieurs semaines de conservation, et exposés, par leur mode de préparation, à devenir le siège de fermentations anaérobies Frais, on a pu les ingérer sans le moindre inconvénient. Ils sont consommés généralement à l'état crû et n'ont jamais occasionné d'accidents quand on les avait soumis au préalable, à une cuisson plus ou moins complète. Enfin, il a été constaté fréquemment que certaines parties de leur masse n'étaient pas nuisibles et que d'autres, très limitées parfois, situées dans la profondeur, étaient douées au plus haut degré de propriétés pernicieuses.

2. Les altérations, qui rendent ces aliments si dangereux, n'ont rien de commun avec celles qui résultent de la putréfaction banale des albuminoïdes. Les caractères extérieurs de la décomposition putride font presque toujours défaut aux produits qui ont provoqué des accidents botuliniques des mieux caractérisés; l'analyse chimique n'y a revelé jusqu'ici que des traces de ptomaïnes et l'examen bactériologique y démontre habituellement l'absence de microbes nombreux de putréfaction.

3. Le botulisme, tel que nous l'entendons, diffère aussi très nettement des accidents consécutifs à l'ingestion de viandes de boucherie provenant d'animaux atteints au moment de l'abattage de certaines *maladies infectieuses*. Ces troubles morbides, désignés aussi arbitrairement sous le nom d'intoxications alimentaires et encore souvent confondus avec le botulisme, doivent former un groupe spécial.

4. Par sa cause, sa nature spécifique, autant que par l'ensemble des symptômes qui le caractérisent, le botulisme proprement dit se distingue des empoisonnements, dus à des produits putrides, et des infections déterminées par les viandes malades.

Les cas de botulisme ont une physionomie clinique propre, qui les rend aisément diagnosticables. Ils consistent dans un ensemble de phénomènes nerveux d'origine centrale, troubles sécrétoires et paralysies motrices symétriques, partielles ou totales, siégeant principalement dans les groupes musculaires dépendant des nerfs craniens. De là ses symptômes caractéristiques : la paralysie accommodatrice, la mydriase, le ptosis, la diplopie, l'aphonie, la dysphagie, la sécheresse et la rougeur des muqueuses bucco-pharyngées, la rétention d'urine, la constipation, etc.

Dans le botulisme vrai, les manifestations gastro-intestinales sont passagères, souvent nulles ou peu prononcées; les symptômes nerveux, surtout visuels, toujours prédominants. Ils apparaissent 24 à 36 hrs. après l'ingestion des aliments. On ne constate pas d'état fébrile, aucun trouble de l'intelligence, ni de la sensibilité générale et la maladie aboutit assez souvent, dans 25 à 40 o/o des cas, à la mort par paralysie bulbaire, ou elle se prolonge pendant des semaines et des mois.

Les accidents, consécutifs à l'usage de viandes altérées par la putréfaction et ceux produits par les chairs d'animaux atteints de septicémies diverses, n'ont pas une symptomatologie aussi univoque ni aussi typique : ils suivent généralement une marche aiguë et évoluent en quelques jours sous forme d'une atteinte de *choléra nostras* ou d'une *gastro-entérite* plus ou moins grave, avec phénomènes adynamiques ou ataxiques. Leur intensité varie beaucoup et souvent ils n'ont que l'apparence banale d'un simple *catarrhe gastro-intestinal*. Ces états pathologiques s'accompagnent de douleurs intestinales vives, de fièvre, d'albuminurie, de troubles des fonctions cérébrales et d'éruptions cutanées variées.

L'ophtalmoplégie externe et interne si persistante du botulisme, la rougeur et la sécheresse des premières voies, la dysphagie, l'aphonie, la constipation rebelle, etc. font défaut. Tout au plus, observe-t-on parfois une dilatation pupillaire passagère sans troubles de l'accommodation. L'entérite septique, dont il s'agit ici, est due à des espèces pathogènes diverses, parmi lesquelles un microbe très voisin du bacille typhique et appartenant au groupe des *coli-bacilles* occupe la première place. A côté de cette entérite d'origine infectieuse, il existe des états inflammatoires, peu graves généralement, des voies digestives d'origine toxique; ils sont occasionnés par des *poisons microbiens* qui résistent à l'ébullition,

et sont constitués par la masse protoplasmique même des microbes saprophytes qui ont pullulé dans les aliments avariés.

5. Les altérations, auxquelles les substances animales et peut-être même végétales doivent le pouvoir d'engendrer le botulisme, sont bien d'origine microbienne, comme on l'avait soupçonné depuis longtemps. Elles reconnaissent très probablement pour cause une fermentation anaérobie spéciale, déterminée par un microbe auquel nous avons donné le nom de *Bacillus botulinus*.

6. La présence de ce micro-organisme a été démontrée dans un jambon, qui avait été le point de départ de nombreux accidents à caractères botuliniques parfaitement accusés, en décembre 1895, à Ellezelles. Il existait dans le tissu conjonctif intermusculaire, sous forme de spores, réunies en amas plus ou moins volumineux. Rare en certains points, il était très abondant dans d'autres et faisait généralement défaut dans la partie adipeuse, le lard.

7. L'animal, qui avait fourni le jambon incriminé, paraissait sain et, à l'état frais, ses chairs avaient été mangées sans déterminer aucun accident. Il en était de même des viandes salées, du lard et d'un des jambons. Toutes ces viandes, conservées dans un même tonneau, ont pu être consommées, en partie à l'état crû, sans inconvénient.

La seule viande, à laquelle on ait reconnu des propriétés nuisibles, fut celle dont on mangea pour la première fois le 14 décembre, au banquet d'une société de musique.

L'enquête a établi que ce jambon était déposé au fond du tonneau et plongeait seul dans la saumure. Il offrait, par conséquent, les conditions voulues pour le développement du bacille anaérobie spécifique, qui en a été isolé.

8. La viande, qui a été l'origine de très graves accidents, dont quatre furent mortels, n'offrait aucun des caractères objectifs de la putréfaction; elle avait l'apparence d'une chair saine, un peu décolorée par une macération prolongée; son odeur n'était pas putride, mais elle avait un relent rance prononcé. Elle n'était pas envahie par les microbes qui abondent dans les substances animales décomposées, et l'analyse chimique n'a pu y retrouver que des quantités très minimes de ptomaïnes.

Le jambon, consommé impunément pendant plusieurs semaines et mangé encore à l'état crû quelques jours après les accidents du 14 décembre, était, au contraire, manifestement envahi par un processus putride; les germes habituels de pourriture y fourmillaient, mais les microbes anaérobies spécifiques du jambon suspect y faisaient absolument défaut.

9. Des macérés aqueux de ces deux jambons ont servi à de nombreuses expériences sur les animaux, entreprises en vue de rechercher s'il existe des espèces capables de contracter un affection semblable au botulisme et aux phénomènes morbides observés chez les malades d'Ellezelles.

Ces expériences, contrairement à l'opinion de la généralité des auteurs qui considèrent les animaux, dont on fait usage dans les laboratoires, comme réfractaires au botulisme, ont donné des résultats complets. Les *chats*, notamment, auxquels nous avons inoculé des doses modérées d'un extrait du jambon d'apparence normale, ont présenté des manifestations qu'on peut, à bon droit, mettre en parallèle avec les symptômes pathognomoniques du botulisme : mydriase considérable, altération des sécrétions bucco-pharyngées, parésies partielles diverses, se traduisant par du prolapsus de la langue, de la raucité de la voix, de l'aphonie complète, de la dysphagie totale, de la toux croupale, de la rétention des urines, des fèces, de la bile, etc. Chez le pigeon, on observe, après ces mêmes injections, de la parésie des ailes, du ptosis, des pupilles dilatées et irrégulières ; chez les animaux particulièrement sensibles, tels que le *singe*, le *cobaye*, le *lapin* et la *souris*, des phénomènes de parésie musculaire générale.

Le jambon incriminé a, en outre, provoqué des accidents caractéristiques quand on en administrait de petites quantités par les voies digestives aux *singes*, aux *cobayes* et aux *souris*. Le *chat*, le *chien*, la *poule*, etc., au contraire, peuvent en ingérer des quantités considérables sans manifester des symptômes graves.

10. De la viande de porc stérilisée, recouverte de graisse fondue et à laquelle on avait mélangé quelques gouttes de macéré du jambon suspect, a présenté, après quelques semaines, les mêmes propriétés nuisibles chez les animaux réceptifs, tels que le *cobaye*, le *lapin*, la *souris*. Le jus de cette viande les tuait à dose minime, tandis que des *chats*, des *chiens*, des *poules* en ont ingéré d'énormes quantités sans jamais devenir malades. Chez le *chat*, l'injection sous-cutanée a provoqué des phénomènes paralytiques en tout semblables à ceux produits par l'inoculation de l'extrait du jambon suspect.

11. Au contraire, le jambon décomposé, qui avait été consommé impunément, a fourni des extraits aqueux à peu près inertes ou, tout au moins, privés de toute action spécifique sur les *lapins*, les *cobayes*, les *chats*, etc.

12. Le jambon nuisible contenait une substance douée d'un toxicité extraordinaire, comme le prouvent les expériences nombreuses faites avec des produits filtrés sur porcelaine. Ce poison provoque chez le *chat*, le

singe, le *lapin*, etc., des manifestations morbides et des lésions identiques à celles produites par le macéré non filtré ou le jambon lui-même.

Par la voie sous-cutanée, il agit à dose infinitésimale puisqu'un mgr. d'un macéré, dont 100 cc. contenaient environ 0,050 gr. de substances organiques, suffit pour tuer un *lapin* d'un kgr. en 24 hrs. La dose léthale minima du poison serait donc tout au plus de 0,0005 de mgr.

13. L'intensité des phénomènes et leur durée sont en rapport avec la quantité de produit inoculée. La dose minima du macéré filtré est absolument la même que celle des extraits où les microbes pullulent.

Il semble résulter de nos expériences qu'il ne se fabrique pas de poison en quantité appréciable dans l'économie des animaux vivants, ni dans leurs organes internes ni dans leurs voies digestives. Ils succombent, en réalité, à une intoxication exogène, à un empoisonnement d'emblée et non à une toxi-infection à laquelle les microbes du jambon auraient la moindre part.

Cette manière de voir s'appuie sur les résultats entièrement négatifs des examens microscopiques des organes, la rareté des microbes obtenus par leur mise en culture et l'absence de toute action toxique du sang, des produits de sécrétion (urines, bave), des tissus (foie, rate, reins, glandes salivaires, tissu nerveux) chez les animaux inoculés avec des doses modérées d'extraits du jambon contenant d'innombrables microbes. Le tissu sous-cutané excisé, le liquide intra-péritonéal ou le contenu de l'intestin, pris peu d'heures après l'administration, se sont montrés tout aussi inactifs, d'où l'on peut conclure que ces microbes ne prolifèrent pas même passagèrement sur place.

14. Par ses caractères généraux la substance toxique, contenue dans le jambon d'Ellezelles, se rapproche des toxines microbiennes. Elle ressemble aux toxines par son activité extraordinaire, son altérabilité au contact de l'air et de la lumière, sa faible résistance aux températures plus ou moins élevées (60-70°), la lenteur avec laquelle elle dialyse, son insolubilité dans l'alcool amylique, l'éther, le chloroforme, le benzol, l'action destructive qu'exercent sur elle beaucoup de réactifs tels que les alcalins peu concentrés, les chlorures d'or, de platine, etc., tandis que les sels neutres, le tannin, l'acétate de plomb, le chlorure de zinc la précipitent sans entamer son activité.

Toutes ces particularités permettent d'affirmer que le poison du jambon d'Ellezelles n'est pas de même nature chimique que les ptomaïnes.

Il possède, au contraire, les propriétés habituelles des poisons microbiens et son action physiologique spéciale l'identifie absolument avec la toxine fournie par les cultures du *Bac. botulinus*.

15. Un organisme, en tout semblable au point de vue morphologique au microbe qui abondait dans le jambon incriminé, a pu être isolé des organes d'une des victimes des accidents survenus à Ellezelles. Il existait dans la rate et dans le contenu du tube digestif, sous forme de spores et en nombre très restreint. La plus complète similitude a été constatée, en outre, entre les phénomènes pathologiques provoqués chez les diverses espèces animales par le microbe anaérobie du jambon et ceux déterminés par l'espèce extraite des organes humains.

Les urines de deux malades gravement atteints ne contenaient pas le microbe spécifique. Elles ont pu être inoculées à haute dose à des animaux très sensibles, de même que des extraits aqueux des organes humains, sans provoquer la moindre manifestation qui permettrait d'admettre l'existence dans les urines ou dans les tissus de traces du poison que contenait le jambon.

16. Le *Bac. botulinus*, isolé du jambon d'Ellezelles ou extrait des organes humains, est bien spécifié par un ensemble de caractères morphologiques et bio-chimiques. C'est un anaérobie obligatoire, doué d'une mobilité peu marquée et muni de cils très grêles, assez nombreux. Il donne naissance à des spores terminales allongées et liquéfie rapidement la gélatine, surtout dans les milieux contenant du dextrose. Il fait fermenter activement ce sucre en dégageant énormément de gaz et paraît sans action sur les saccharoses.

Ses colonies présentent des caractères distinctifs assez nets : elles sont circulaires, formées de granulations transparentes, assez grosses et douées de déplacements continuels.

Les cultures ont une odeur rance, butyrique prononcée, mais qui n'est nullement répugnante comme celle des anaérobies pathogènes connus jusqu'ici.

17. Le *Bac. botulinus* est un saprophyte qui paraît peu répandu dans la nature et que nous n'avons retrouvé jusqu'ici dans aucun des milieux où les anaérobies abondent. Il ne doit pas rencontrer dans l'organisme vivant des conditions favorables à son existence. Il végète péniblement dans les bouillons, etc., tenus à une température voisine de 38°,5 et y tombe rapidement en involution sans produire une toxine abondante; il ne se développe pas dans les milieux à réaction acide, même la présence de l'acide carbonique libre peut empêcher sa multiplication. Une alcalinité marquée favorise, au contraire, son développement.

18. Le microbe en question est pathogène pour de nombreuses espèces animales; les symptômes et les lésions, qu'il provoque, sont



absolument semblables à ceux observés chez les animaux qui ont ingéré du jambon d'Ellezelles ou qui ont été inoculés avec un macéré aqueux de cette viande.

19. Ses cultures contiennent une toxine très active, exerçant sur les animaux des effets identiques à ceux provoqués par des inoculations de microbes bien vivaces. La limite d'activité des cultures vivantes ne diffère pas de celle des produits privés de microbes.

Introduit dans les tissus, le tube digestif, même en grandes quantités, il y disparaît rapidement et n'a jamais paru s'y multiplier d'une manière appréciable. Les spores seules se retrouvent en petit nombre sur les cadavres frais; elles peuvent, après la mort, y donner une végétation abondante.

Les troubles morbides, provoqués par le *Bac. botulinus*, ont bien les caractères d'une intoxication; ils sont dûs exclusivement à des produits toxiques élaborés par le microbe en dehors de l'économie, dans les milieux inertes où il a vécu en saprophyte. Il tue, comme les grands champignons vénéneux, par le poison renfermé dans son protoplasme ou dans les subtrats inertes qui lui ont servi d'habitat. Le *Bac. botulinus* appartient donc à une classe de microbes très nuisibles, bien qu'ils soient incapables de proliférer chez les êtres vivants. A ces microbes, *dépourvus de toute virulence*, on pourrait, pour les distinguer des organismes pathogènes proprement dits, réserver l'épithète de *toxicogènes*.

20. La toxine botulinique n'est pas seulement d'une extrême activité quand elle est introduite directement dans le sang ou sous la peau; elle peut encore déterminer les phénomènes d'intoxication les plus graves après absorption à faible dose par la voie digestive. Chez le *singe*, le *cobaye*, une à deux gouttes d'une culture en gélatine, en bouillon glycosé, constituent une dose souvent mortelle en 24 à 36 heures.

L'action physiologique de la botuline est surtout remarquable chez le *chat* et le *pigeon* Elle donne lieu à des phénomènes nerveux, des parésies limitées et à des troubles secrétoires entièrement analogues à ceux déterminés par le jambon d'Ellezelles.

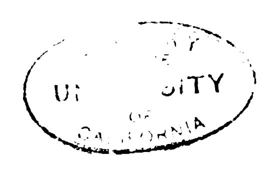
Les lésions, provoquées par la botuline ou par le principe actif du jambon, trahissent une origine et une nature identiques. Leurs effets se manifestent, quelque soit la voie d'introduction, par une hyperémie intense de la plupart des organes, une vaso-dilatation s'accompagnant souvent d'extravasations sanguines et d'infiltrations leucocytaires plus ou moins abondantes. Ces poisons exercent, en outre, sur les éléments cellulaires une action profonde, d'où la dégénerescence trouble, granulo-graisseuse des endothéliums, des cellules sécrétoires du foie, des

reins, des éléments musculaires striés, etc. Leur action paraît se localiser d'une manière élective sur les glandes salivaires, où l'on constate des signes manifestes d'une dégénération muqueuse, et du côté du système nerveux central, principalement dans la substance grise des cornes antérieures de la moelle épinière et des noyaux bulbo-protubérantiels (noyaux d'origine des nerfs moteurs oculaires, hypoglosse, glosso-pharyngien, vague, etc.).

La désintégration des parties constituantes, nobles, corpuscules de Nissl, etc., des cellules nerveuses centrales explique les manifestations si caractéristiques qui constituent le syndrôme botulinique.

21. Les propriétés générales de la toxine du *Bac. botulinus* et celles d'un produit obtenu dans un grand état de pureté par M. Brieger, concordent d'une manière frappante avec les propriétés que nous avons reconnues au poison du jambon d'Ellezelles : la botuline est également peu résistante à divers réactifs, spécialement aux alcalins; elle est détruite à un degré de température peu élevé, insoluble dans l'alcool, l'éther, etc.; traitée par les réactifs habituels pour l'extraction des ptomaïnes, elle ne donne que des traces de corps alcaloïdiques, etc.

Gand, le 22 *mai* 1897.



EXPLICATIONS DES PLANCHES.

PLANCHE I.

PHOT. 1. — *Jambon suspect.* — Coupe du tissu musculaire; espaces intermusculaires avec spores nombreuses. Coloration par la solution de ZIEHL. × 1000.

PHOT. 2. — *Jambon suspect.* — Coupe du tissu musculaire, près de l'os Spores. Même coloration. × 1000.

PHOT. 3. — *Bac. botulinus;* culture en gélatine glycosée, âgée de 8 jours. Formes adultes. × 1000.

PHOT. 4. — *Bac. botulinus;* même culture. — Formes sporulées. × 1000.

PHOT. 5. — *Bac. botulinus;* même culture, âgée de 4 semaines. Spores libres. × 1000.

PHOT. 6. — *Bac. botulinus;* culture en bouillon glycosé à 38°5, âgée en 48 heures. Formes d'involution. × 1000.

PLANCHE II.

PHOT. 1. — *Chat n° 60.* — Inoculé sous la peau avec 1 cc. de culture en bouillon glycosé. Phot. au 6e jour après l'inoculation.

PHOT. 2. — *Lapin n° 79.* — Inoculé avec 0,001 cc. de macéré du jambon, non filtré. Phot. 4 heures après décès.

PHOT. 3. — *Rhésus n° III.* — Ingestion de 2 cc. de macéré du jambon, non filtré. Photographie faite quelques heures après la mort.

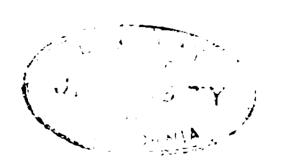
PHOT. 4. — *Pigeon n° 8.* — Inoculé avec 1 cc. de macéré du jambon, non filtré. Photographie faite au 3e jour de la maladie.

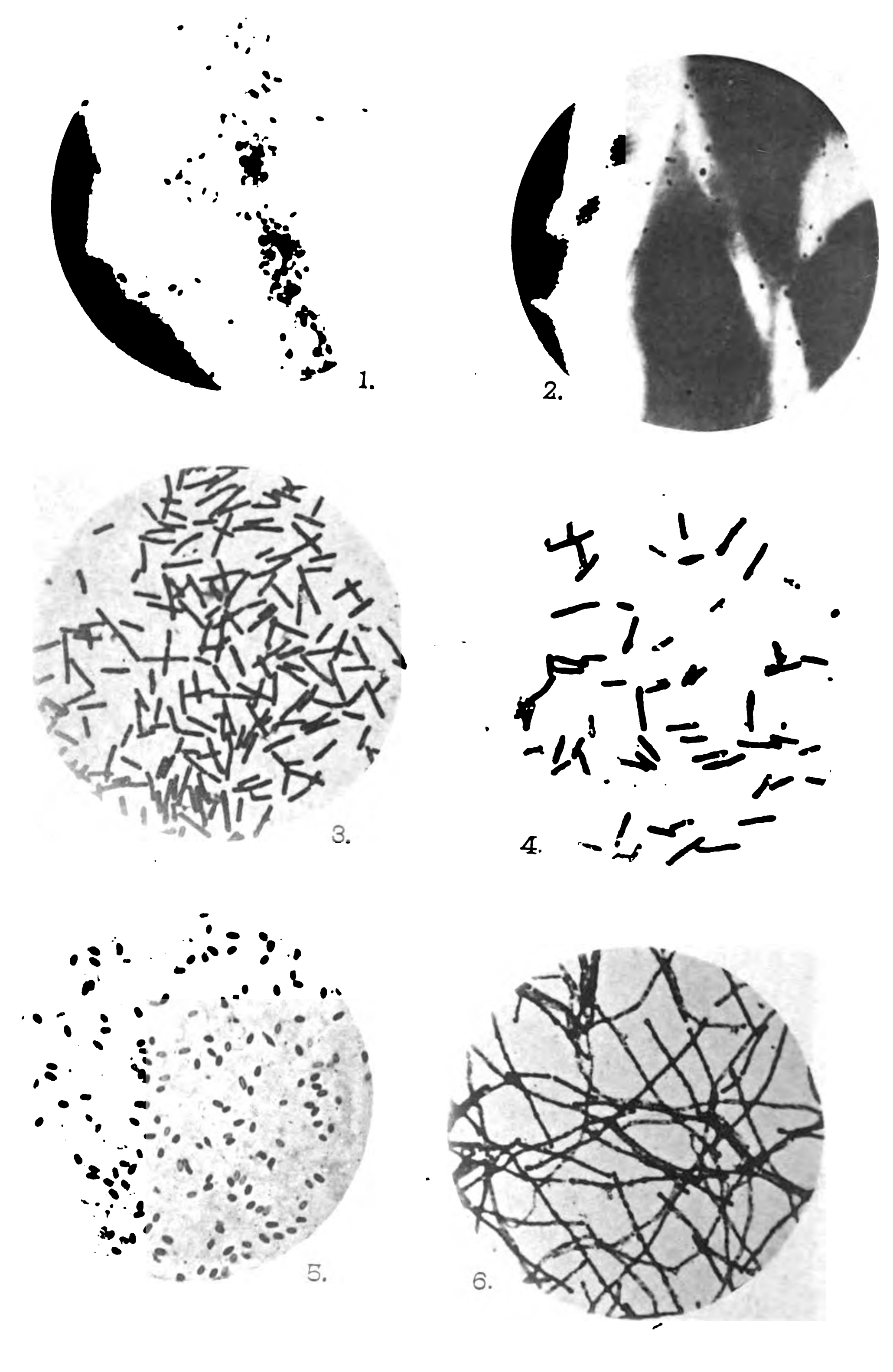
PLANCHE III.

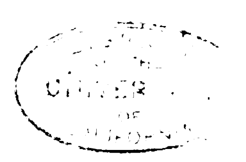
PHOT. 1. — *Colonie du Bac. botulinus;* dans gélatine glycosée sur plaques. — 4e jour de culture. Formes jeunes à granulations mobiles. × 60.

PHOT. 2. — *Colonie du Bac. botulinus;* même culture. — Forme assez fréquente avec prolongements. × 40.

PHOT. 3. — *Colonie du Bac. botulinus;* même culture. — Forme étalée en tête d'oignon. 6e jour. × 40.

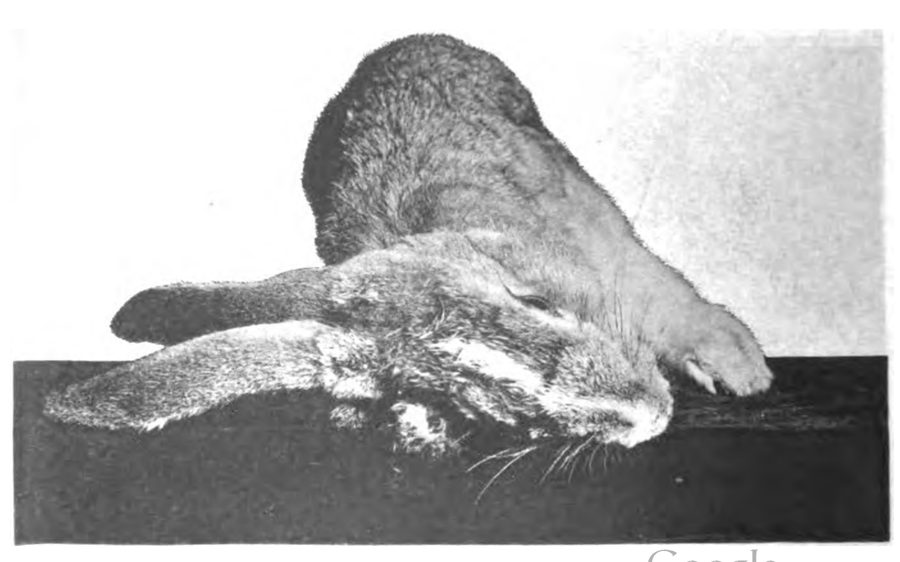



1.
2.
3.
4.
5.
6.

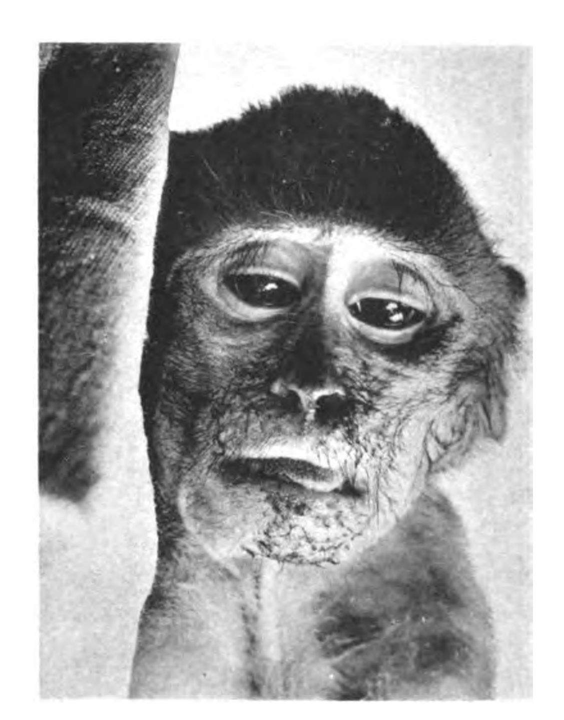




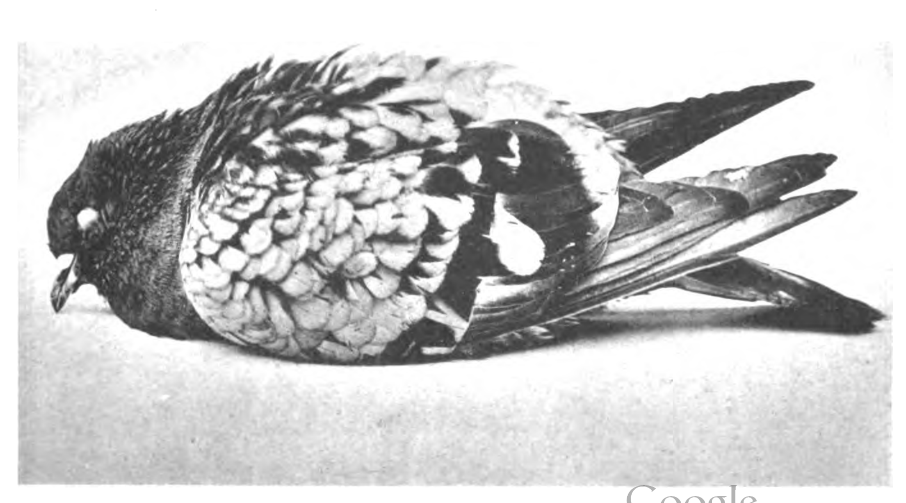
1.



2.



3.



5.



Pl. III.

